

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Arixtra[®], 2,5 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju, napunjen injekcioni špric

INN: fondaparinuks-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric (0,5mL) sadrži 2,5 mg fondaparinuks-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar do skoro bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih osoba koje se podvrgavaju većem ortopedskom hirurškom zahvatu na donjim ekstremitetima, kao što je fraktura kuka, veća hirurška intervencija na kolenu ili operacija zamene kuka.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih osoba koje se podvrgavaju operaciji abdomena za koje se procenjuje da su izloženi visokom riziku od tromboembolijskih komplikacija, kao što su pacijenti koji se podvrgavaju operaciji abodominalnog kancera (videti odeljak 5.1).

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih internističkih pacijenata za koje se procenjuje da su izloženi visokom riziku od VTE i koji su nepokretni usled akutnog oboljenja kao što je srčana insuficijencija i/ili akutni respiratorni poremećaji, i/ili akutna infektivna ili inflamatorna oboljenja.

Terapija nestabilne angine ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI) kod pacijenata kod kojih nije indikovano urgentno (< 120 minuta) invazivno lečenje (PCI) (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Terapija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) kod odraslih koji se leče tromboliticima ili koji u početku neće dobiti nijedan drugi oblik reperfuzivne terapije.

Terapija akutne spontane i simptomatske površinske venske tromboze donjih ekstremiteta koja nije udružena sa dubokom venskom trombozom, kod odraslih (videti odeljke 4.2 i 5.1)

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijenti koji se podvrgavaju većem ortopedskom ili abdominalnom hirurškom zahvatu.

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom dnevno primenjena postoperativno, supkutanom injekcijom.

Početnu dozu treba dati 6 sati nakon hirurškog zatvaranja operativnog polja pod uslovom da je uspostavljena hemostaza.

Terapiju treba nastaviti do smanjenja rizika od venske tromboembolije, obično dok pacijent ponovo ne postane pokretan, a najmanje 5 do 9 dana nakon operacije. Iskustvo pokazuje da se kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji frakture kuka rizik od VTE nastavlja i nakon proteklih 9 dana od operacije. Kod ovih pacijenata potrebno je razmotriti primenu produžene profilakse fondaparinuksom u trajanju do 24 dodatnih dana (videti odeljak 5.1).

Internistički pacijenti koji su izloženi visokom riziku od tromboembolijskih komplikacija na osnovu individualne procene rizika

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom dnevno, primenjena supkutanom injekcijom. Trajanje terapije od 6-14 dana klinički je ispitivano na pacijentima (videti odeljak 5.1).

Terapija nestabilne angine/infarkta miokarta bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI)

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom dnevno, primenjena supkutanom injekcijom. Terapiju bi trebalo započeti što je pre moguće nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti do najviše 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice ukoliko do toga dođe ranije.

Ukoliko se pacijent podvrgava perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), tokom zahvata bi u skladu sa lokalnom praksom trebalo dati nefrakcionisani heparin (NFH), vodeći pritom računa o pacijentovom potencijalnom riziku od krvarenja, uključujući i vreme od poslednje doze fondaparinuksa (videti odeljak 4.4). Vreme ponovnog započinjanja supkutane primene fondaparinuksa nakon uklanjanja uvodnika treba da se zasniva na kliničkoj proceni. U pivotalnom kliničkom ispitivanju UA/NSTEMI terapija fondaparinuksom je ponovo započeta najranije 2 sata nakon uklanjanja uvodnika.

Terapija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI)

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom dnevno. Prva doza fondaparinuksa se primenjuje intravenski, a naredne doze se primenjuju supkutanom injekcijom. Terapiju bi trebalo započeti što je pre moguće nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti do najviše 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice ukoliko do toga dođe ranije.

Ukoliko se pacijent podvrgava neprimarnoj PCI, tokom zahvata bi u skladu sa lokalnom praksom trebalo dati nefrakcionisani heparin (NFH), vodeći pritom računa o pacijentovom potencijalnom riziku od krvarenja, uključujući i vreme od poslednje doze fondaparinuksa (videti odeljak 4.4). Vreme ponovnog započinjanja supkutane primene fondaparinuksa nakon uklanjanja uvodnika treba da se zasniva na kliničkoj proceni. U pivotalnom kliničkom ispitivanju UA/NSTEMI terapija fondaparinuksom je ponovo započeta najranije 3 sata nakon uklanjanja uvodnika.

- *Pacijenti koji se podvrgavaju bajpasu koronarne arterije graftom (CABG)*

Kod pacijenata sa STEMI ili UA/NSTEMI koji se podvrgavaju bajpasu koronarne arterije graftom (CABG) fondaparinuks ne bi trebalo primenjivati, tamo gde je to moguće, tokom 24 časa pre operacije, a terapija se može ponovo započeti 48 časova posle operacije.

Terapija površinske venske tromboze

Preporučena doza fondaparinuksa je 2,5 mg jednom dnevno, primenjena supkutanom injekcijom. Da bi terapija primenom 2,5 mg fondaparinuksa bila adekvatna, kod pacijenta bi trebalo da postoji: akutna simptomatska izolovana, spontana površinska venska tromboza donjih ekstremiteta, dužine najmanje 5 cm i dokumentovana ultrazvučnim ispitivanjem ili drugom objektivnom metodom. Terapiju bi trebalo započeti što je pre moguće nakon postavljanja dijagnoze i nakon što je isključena udružena DVT ili površna venska tromboza koja se nalazi na 3 cm rastojanja ili manje od safeno-femoralnog spoja. Terapiju bi trebalo nastaviti najmanje 30, a najviše do 45 dana kod pacijenata koji su izloženi visokom riziku od tromboembolijskih komplikacija (videti odeljke 4.4 i 5.1). Pacijentu se može preporučiti da samostalno primenjuje injekciju ukoliko se proceni da je za to sposoban i voljan. Lekar bi trebalo da pruži pacijentu jasne instrukcije kako da samostalno primeni injekciju.

- *Pacijenti koji se podvrgavaju operaciji ili drugom invazivnom zahvatu*

Kod pacijenata sa površinskom venskom trombozom koji se podvrgavaju operaciji ili drugom invazivnom zahvatu, fondaparinuks ne bi trebalo primenjivati, tamo gde je to moguće, tokom 24 časa pre operacije, a terapija se može ponovo započeti najmanje 6 časova posle operacije ukoliko je uspostavljena hemostaza.

Posebne populacije

Prevenција VTE nakon hirurgije

Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji, potrebno je strogo se pridržavati vremena primene prve injekcije fondaparinuksa ukoliko pacijent ima ≥ 75 godina života i/ili telesnu masu ispod 50 kg i/ili oštećenje bubrežne funkcije sa klirensom kreatinina u rasponu 20-50 mL/min.

Prva injekcija fondaparinuksa ne sme biti primenjena pre nego što prođe 6 sati od hirurškog zatvaranja operativnog polja. Injekcija se ne sme primeniti ukoliko nije uspostavljena hemostaza (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

- *Profilaksa VTE* – Fondaparinuks se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 20 mL/min (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa klirensom kreatinina u rasponu 20-50 mL/min potrebno je smanjiti dozu fondaparinuksa na 1,5 mg dnevno (videti odeljke 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina > 50 mL/min) nije potrebno smanjenje doze.
- *Terapija UA/NSTEMI i STEMI* – Fondaparinuks ne treba koristiti kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 20 mL/min (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 20 mL/min nije potrebno smanjenje doze.
- *Terapija površinske venske tromboze* – Fondaparinuks se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 20 mL/min (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa klirensom kreatinina u rasponu 20-50 mL/min potrebno je smanjiti dozu fondaparinuksa na 1,5 mg dnevno (videti odeljke 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina > 50

mL/min) nije potrebno smanjenje doze. Bezbednost i efikasnost primene doze od 1,5 mg nisu ispitivane (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

- *Prevenција VTE i terapija UA/NSTEMI i STEMI* – Nije neophodno korigovati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre fondaparinuksa treba primenjivati uz oprez, s obzirom na to da nije bilo ispitivanja koja se odnose na ovu populaciju pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).
- *Terapija površinske venske tromboze* – Bezbednost i efikasnost primene fondaparinuksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivane, zato se primena fondaparinuksa u terapiji površinske venske tromboze kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Primena fondaparinuksa se ne preporučuje kod dece uzrasta mlađeg od 17 godina zbog nepostojanja podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Niska telesna masa

- *Prevenција VTE i terapija UA/NSTEMI i STEMI* – Kod pacijenata sa telesnom masom <50 kg postoji povećan rizik od nastanka krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa opada u skladu sa telesnom masom. Kod ovih pacijenata fondaparinuksa treba primenjivati uz oprez (videti odeljak 4.4).
- *Terapija površinske venske tromboze* – Bezbednost i efikasnost primene fondaparinuksa kod pacijenata sa telesnom masom ispod 50 kg nisu ispitivane, zato se primena fondaparinuksa kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Način primene

- *Supkutana primena*
Fondaparinuks se primenjuje dubokom supkutanom injekcijom dok pacijent leži. Injekciju bi trebalo naizmenično primenjivati u levi i desni anterolateralni i levi i desni posterolateralni zid abdomena. Da bi se izbegao gubitak leka, kod primene leka u napunjenom špricu, ne izbacivati mehurić vazduha iz šprica pre injekcije. Iglu čitavom dužinom treba uvesti pod pravim uglom u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta; nabor treba držati dok se daje injekcija.
- *Intravenska primena (samo prva doza kod pacijenata sa STEMI)*
Intravensku primenu treba izvršiti preko postojeće intravenske linije i to direktno ili pomoću kese male zapremine (25 do 50 mL) 0,9 % fiziološkog rastvora. Da bi se izbegao gubitak leka, kod primene leka u napunjenom špricu, ne izbacivati mehurić vazduha iz šprica pre injekcije. Nakon injekcije, potrebno je sistem za intravensku primenu dobro isprati fiziološkim rastvorom, da bi se osigurala primena doze leka u celini. Ukoliko se primenjuje pomoću kese male zapremine sa rastvorom, infuziju treba davati u trajanju 1 do 2 minuta.

Za dodatna uputstva za upotrebu, rukovanje i odlaganje videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- klinički značajno krvarenje;
- akutni bakterijski endokarditis;

- teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 20 mL/min).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Fondaparinuks se ne sme primenjivati intramuskularno.

Krvarenje

Fondaparinuks treba koristiti uz oprez kod pacijenata koji imaju povećan rizik od krvarenja, kao što su pacijenti sa urođenim ili stečenim poremećajima krvarenja (npr. broj trombocita < 50000/mm³), aktivnim ulcerativnim gastrointestinalnim oboljenjem, nedavnim intrakranijalnim krvavljenjem ili ubrzo nakon operacije na mozgu, kičmi ili oftalmološke operacije kao i kod dole navedenih posebnih grupa pacijenata.

Za prevenciju VTE – Lekove koji mogu povećati rizik od krvarenja ne bi trebalo primenjivati istovremeno sa fondaparinuksom. Ovi lekovi obuhvataju desirudin, fibrinolitike, antagoniste GP IIb/IIIa receptora, heparin, heparinoide, ili heparin male molekulske mase (*eng. Low Molecular Weight Heparin, LMWH*). Kada je potrebno, može se davati istovremena terapija sa antagonistima vitamina K u skladu sa podacima iz odeljka 4.5. Ostale antiagregacione lekove (acetilsalicilna kiselina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ili klopidogrel) i NSAIL treba koristiti uz oprez. Ukoliko je neophodna istovremena primena, potrebno je pažljivo pratiti pacijenta.

Za terapiju UA/NSTEMI i STEMI – Fondaparinuks bi trebalo primenjivati uz oprez kod pacijenata koji se istovremeno leče drugim lekovima koji povećavaju rizik od krvarenja (kao što su inhibitori GPIIb/IIIa receptora ili trombolitici).

Za terapiju površinske venske tromboze - Fondaparinuks bi trebalo primenjivati uz oprez kod pacijenata koji se istovremeno leče drugim lekovima koji povećavaju rizik od krvarenja.

PCI i rizik od tromba ulodnog katetera

Kod pacijenata sa STEMI koji se podvrgavaju primarnoj PCI ne preporučuje se primena fondaparinuksa pre i tokom PCI. Slično se, kod pacijenata sa UA/NSTEMI u stanjima opasnim po život koja zahtevaju hitnu revaskularizaciju ne preporučuje korišćenje fondaparinuksa pre i tokom PCI. To su pacijenti sa refraktarnom ili rekurentnom anginom koja je povezana sa devijacijom dinamičkog ST segmenta, srčanom insuficijencijom, aritmijama opasnim po život ili hemodinamskom nestabilnošću.

Kod pacijenata sa UA/NSTEMI i STEMI koji se podvrgavaju neprimarnoj PCI ne preporučuje se korišćenje fondaparinuksa kao jedinog antikoagulansa u toku PCI, usled povećanog rizika za nastanak tromba ulodnog katetera (videti klinička ispitivanja u odeljku 5.1). Prema tome tokom neprimarne PCI treba koristiti dopunski nefrakcionisani heparin (NFH) u skladu sa lokalnom praksom (videti doziranje u odeljku 4.2).

Pacijenti sa površinskom venskom trombozom

Pre započinjanja terapije fondaparinuksom potrebno je potvrditi prisustvo površinske venske tromboze, udaljene više od 3 cm od safeno-femoralnog spoja, kao i isključiti prisustvo udružene DVT pomoću ultrazvuka uz kompresiju ili drugih objektivnih metoda. Ne postoje podaci o primeni 2,5 mg fondaparinuksa kod pacijenata sa površnom venskom trombozom, uz istovremenu DVT ili kod pacijenata sa površinskom venskom trombozom koja se nalazi unutar 3 cm rastojanja od safeno-femoralnog spoja (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Bezbednost i efikasnost primene fondaparinuksa od 2,5 mg nije ispitivana kod sledećih grupa pacijenata: pacijenti sa površinskom venskom trombozom nakon skleroterapije ili nastalom kao komplikacija intravenske linije, pacijenti koji u istoriji bolesti imaju površinsku vensku trombozu tokom prethodna 3

meseca, pacijenti koji u istoriji bolesti imaju vensku tromboembolijsku bolest tokom prethodnih 6 meseci, pacijenti koji imaju kancer (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Spinalna/epiduralna anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji, pri istovremenoj primeni fondaparinuksa i spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije, nije moguće isključiti mogućnost nastanka epiduralnih ili spinalnih hematoma, koji mogu dovesti do dugotrajne ili trajne paralize. Rizik od nastanka ovih retkih događaja može biti veći kod postoperativne primene trajnih epiduralnih katetera ili istovremene upotrebe drugih lekova koji utiču na hemostazu.

Stariji pacijenti

Starija populacija je izložena povećanom riziku od krvarenja. Pošto funkcija bubrega uopšteno opada sa godinama, stariji pacijenti mogu imati smanjenu eliminaciju i povećanu izloženost fondaparinuksu (videti odeljak 5.2). Fondaparinuks treba primenjivati uz oprez kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Niska telesna masa

- *Prevenција VTE i terapija UA/NSTEMI i STEMI* – Kod pacijenata sa telesnom masom <50 kg postoji povećan rizik od krvarenja. Eliminacija fondaparinuksa opada srazmerno sa telesnom masom. Kod ovih pacijenata fondaparinuks treba primenjivati uz oprez (videti odeljak 4.2).
- *Terapija površinske venske tromboze* – Ne postoje klinički podaci o primeni fondaparinuksa u terapiji površinske venske tromboze kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 50 kg. Zato se primena fondaparinuksa u terapiji površinske venske tromboze kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da se fondaparinuks najvećim delom izlučuje putem bubrega.

- *Profilaksa VTE* – Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 mL/min postoji povećan rizik od krvarenja i VTE i potrebno ih je lečiti ih uz oprez (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2). Dostupni su ograničeni klinički podaci kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina < 30 mL/min.
- *Terapija UA/NSTEMI i STEMI* – Za terapiju UA/NSTEMI i STEMI dostupni su ograničeni klinički podaci o primeni fondaparinuksa u dozi 2,5 mg jednom dnevno kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 20–30 mL/min. Zato je potrebno da lekar odluči da li je korist od terapije veća od rizika (videti odeljke 4.2 i 4.3).
- *Terapija površinske venske tromboze* – Fondaparinuks se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 20 mL/min (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa klirensom kreatinina u rasponu 20–50 mL/min potrebno je smanjiti dozu fondaparinuksa na 1,5 mg jednom dnevno (videti odeljke 4.2 i 5.2). Bezbednost i efikasnost primene doze od 1,5 mg nisu ispitivane.

Teško oštećenje funkcije jetre

- *Prevenција VTE i terapija UA/NSTEMI i STEMI* – Nije neophodno korigovati dozu fondaparinuksa. Međutim, potrebno je sa oprezom razmotriti primenu fondaparinuksa, zbog povećanog rizika od krvarenja usled nedostatka faktora koagulacije kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

- *Terapija površinske venske tromboze* – Ne postoje klinički podaci o primeni fondaparinuksa u terapiji površinske venske tromboze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zato se primena fondaparinuksa u terapiji površinske venske tromboze kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa trombocitopenijom izazvanom heparinom (HIT)

Fondaparinuks bi trebalo sa oprezom primenjivati kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju HIT. Efikasnost i bezbednost primene fondaparinuksa nije bila formalno ispitivana kod pacijenata sa HIT-om tipa II. Fondaparinuks se ne vezuje za trombocitni faktor 4 i ne pokazuje ukrštenu reakciju sa serumima pacijenata sa trombocitopenijom izazvanom heparinom (HIT) tipa II. Međutim prijavljeni su retki spontani slučajevi pojave HIT-a kod pacijenata lečenih fondaparinuksom. Do sada nije utvrđena uzročno-posledična veza između primene fondaparinuksa i pojave HIT-a.

Alergija na lateks

Štitnik igle napunjenog injekcionog šprica može da sadrži suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijske reakcije kod osoba osetljivih na lateks.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol (23mg) natrijuma po dozi, tj.suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rizik od krvarenja je povećan kod istovremene primene fondaparinuksa i lekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Oralni antikoagulansi (varfarin), inhibitori agregacije trombocita (acetilsalicilna kiselina), NSAID (piroksikam) i digoksin nisu imali uticaja na farmakokinetiku fondaparinuksa. U ispitivanjima interakcije, primenjena doza fondaparinuksa (10mg) je bila veća od doza preporučenih za postojeće indikacije. Fondaparinuks nije uticao na INR aktivnost varfarina, ni na vreme krvarenja tokom terapije acetilsalicilnom kiselinom ili piroksikamom, ni na farmakokinetiku digoksina u stanju ravnoteže.

Nastavak lečenja drugim antikoagulansima

Ukoliko je potrebno dalje lečenje nastaviti heparinom ili niskomolekularnim heparinom (LMWH), opšte pravilo je da bi prvu injekciju trebalo dati jedan dan posle poslednje injekcije fondaparinuksa.

Ukoliko je potreban nastavak lečenja antagonistom vitamina K, terapiju fondaparinuksom treba nastaviti dok se ne dostigne ciljna vrednost INR.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni fondaparinuksa za vreme trudnoće. Zbog ograničene izloženosti, rezultati ispitivanja na životinjama su nedovoljni u pogledu dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj. Fondaparinuks ne treba propisivati trudnicama ukoliko to nije zaista neophodno.

Dojenje

Fondaparinuks se izlučuje u mleko pacova, ali nije poznato da li se izlučuje u humano mleko. U toku lečenja fondaparinuksom ne preporučuje se dojenje. Međutim, malo je verovatno da bi kod dece moglo doći do oralne resorpcija.

Fertilnost

Nema raspoloživih podataka o efektu fondaparinuksa na fertilnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala bilo kakav uticaj na fertilnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod primene fondaparinuksa su komplikacije u vezi sa krvarenjem (na različitim mestima, uključujući i retke slučajeve intrakranijalnih/intracerebralnih i retroperitonealnih krvarenja) i anemija. Fondaparinuks bi sa oprezom trebalo primenjivati kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.4)

Bezbednost fondaparinuksa od 2,5 mg procenjivana je kod:

- 3595 pacijenata koji su bili podvrgnuti većim ortopedskim operacijama donjih ekstremiteta, lečenih do 9 dana;
- 327 pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji preloma kuka, koji su nakon početne jednonedeljne profilakse lečeni tokom 3 nedelje;
- 1407 pacijenata koji su bili podvrgnuti hirurškom zahvatu na abdomenu, lečenih do 9 dana;
- 425 internističkih pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih komplikacija, lečenih do 14 dana;
- 10057 pacijenata koji su bili podvrgnuti lečenju UA ili NSTEMI akutnog koronarnog sindroma;
- 6036 pacijenata koji su bili podvrgnuti terapiji STEMI akutnog koronarnog sindroma.

Kod prevencije VTE neželjena dejstva koja su ispitivači prijavili kao barem moguće povezane sa fondaparinuksom, navedene su u grupama, prema učestalosti definisane kao: veoma česta ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$) i klasi sistema organa, po opadajućem nizu prema ozbiljnosti neželjenog dejstva; ova neželjena dejstva treba tumačiti u hirurškom i medicinskom kontekstu.

Klasa sistema organa MedDRA	Neželjena dejstva kod pacijenata koji se podvrgavaju većim ortopedskim operacijama donjih ekstremiteta i/ili hirurškom zahvatu na abdomenu	Neželjena dejstva kod internističkih pacijenata
<i>Infekcije i infestacije</i>	<i>Retko</i> : postoperativna infekcija rane	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Često</i> : postoperativno krvarenje, anemija <i>Povremeno</i> : krvarenje (epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hemoptiza, hematurija, hematoma) trombocitopenija, purpura, trombocitemija, poremećaji trombocita, poremećaj koagulacije	<i>Često</i> : krvarenje (hematom, hematurija, hemoptiza, krvarenje desni) <i>Povremeno</i> : anemija

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	<i>Retko:</i> alergijska reakcija (uključujući vrlo retka prijavljivanja angioedema, anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije)	<i>Retko:</i> alergijska reakcija (uključujući vrlo retka prijavljivanja angioedema, anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	<i>Retko:</i> hipokalijemija	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	<i>Retko:</i> anksioznost, pospanost, vrtoglavica, nesvestica, glavobolja, konfuzija	
<i>Vaskularni poremećaji</i>	<i>Retko:</i> hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	<i>Retko:</i> dispneja, kašalj	<i>Povremeno:</i> dispneja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	<i>Povremeno:</i> mučnina, povraćanje <i>Retko:</i> bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, konstipacija, proliv	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	<i>Povremeno:</i> povećanje nivoa enzima jetre, poremećaj funkcija jetre <i>Retko:</i> bilirubinemija	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<i>Povremeno:</i> osip, pruritus	<i>Povremeno:</i> osip, pruritus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	<i>Povremeno:</i> edem, periferni edem, groznica, sekrecija rane <i>Retko:</i> bol u grudima, zamor, talasi toplote, bol u nogama, edem genitalija, naleti rumenila, sinkopa	<i>Povremeno:</i> bol u grudima

U drugim ispitivanjima ili iskustvima u primeni leka po dobijanju dozvole za stavljanje leka u promet, prijavljeni su retki slučajevi intrakranijalnih/intracerebralnih i retroperitonealnih krvarenja.

Profil neželjenih događaja prijavljen u programu lečenja akutnog koronarnog sindroma se podudara sa neželjenim dejstvima leka uočenih kod profilakse VTE.

Krvarenje je bilo često prijavljivano događaj kod pacijenata sa UA/NSTEMI i STEMI. Incidenca potvrđenih većih krvarenja bila je 2,1% za fondaparinuks u poređenju sa 4,1% za enoksaparin, zaključno sa danom 9 u UA/NSTEMI studiji faze III, a incidenca događaja procenjenih kao teško krvarenje po modifikovanim TIMI kriterijumima bila je 1,1% za fondaparinuks u poređenju sa 1,4% za kontrolni lek (NFH/placebo), zaključno sa danom 9 u studiji STEMI faze III.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva bez krvarenja u studiji UA/NSTEMI faze III (prijavljena kod najmanje 1% ispitanika na fondaparinuksu) bila su glavobolja, bol u grudima, aatrijalna fibrilacija.

U studiji faze III kod pacijenata sa STEMI, najčešće prijavljivana neželjena dejstva bez krvarenja (prijavljena kod najmanje 1% ispitanika na fondaparinuksu) bila su aatrijalna fibrilacija, pireksija, bol u grudima, glavobolja, ventrikularna tahikardija, povraćanje i hipotenzija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Primena fondaparinuksa u dozama većim od preporučenih može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

Predoziranje udruženo sa komplikacijama krvarenja zahteva prekid lečenja i potragu za primarnim uzrokom. Potrebno je razmotriti otpočinjanje adekvatne terapije kao što je hirurška hemostaza, nadoknada krvi, transfuzija sveže plazme, plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostala antikoagulantna sredstva

ATC šifra: B01AX05

Farmakodinamski efekti

Fondaparinuks je sintetski i selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Antitrombotičko dejstvo fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktora Xa, posredovane antitrombinom III (AT III). Selektivnim vezivanjem za AT III, fondaparinuks povećava (oko 300 puta) prirodnu neutralizaciju faktora Xa od strane AT III. Neutralizacija faktora Xa prekida kaskadu koagulacije krvi, i sprečava stvaranje trombina i razvoj tromba. Fondaparinuks ne inaktivira trombin (aktivisani faktor II) i nema dejstva na trombocite.

U dozi od 2,5 mg fondaparinuks ne utiče na rutinske testove koagulacije, poput testova za aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPPT), aktivirano vreme zgrušavanja (ACT) ili protrombinsko vreme (PT)/ internacionalni normalizovani odnos (INR) u plazmi, kao ni na vreme krvarenja ili fibrinolitičku aktivnost. Međutim, retko su prijavljivani spontani slučajevi produženog aPPT.

Fondaparinuks ne reaguje unakrsno sa serumom pacijenata koji imaju heparinom indukovanu trombocitopeniju.

Klinička ispitivanja

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod pacijenata koji se podvrgavaju većim ortopedskim operacijama donjih ekstremiteta, lečenih do 9 dana

Klinički program fondaparinuksa je napravljen da demonstrira efikasnost fondaparinuksa u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja (VTE), tj. proksimalne i distalne duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) kod pacijenata koji se podvrgavaju većim ortopedskim operacijama donjih ekstremiteta kao što je fraktura kuka, veća hirurška intervencija na kolenu ili operacija zamene kuka. Preko 8000 pacijenata (fraktura kuka – 1711, zamena kuka – 5829, veća operacija kolena – 1367) ispitivano je u kontrolisanim kliničkim studijama faze II i III. Fondaparinuks od 2,5mg jednom dnevno započet 6-8 sati posle operacije bio je upoređivan sa enoksaparinom od 40mg jednom dnevno započetim 12 sati pre operacije, ili od 30mg dvaput dnevno započetim 12-24 sati nakon operacije.

U objedinjenoj analizi ovih studija, pri preporučenim doziranjima je fondaparinuks u poređenju sa enoksaparinom bio povezan sa značajnim smanjenjem (54% [95% CI< 44%; 63%]) stope VTE procenjenim do 11. dana nakon operacije, bez obzira na tip obavljene hirurške intervencije. Većina događaja u krajnjoj tački bila je dijagnostikovana prethodno planiranom venografijom i uglavnom se sastojala od distalne DVT, ali je i incidenca proksimalne DVT bila znatno smanjena. Incidenca simptomatskih VTE, uključujući i PE, nije se znatno razlikovala između terapijskih grupa.

U ispitivanjima u poređenju sa enoksaparinom od 40 mg jednom dnevno započetim 12 sati pre operacije, kod 2,8% pacijenata lečenih preporučenom dozom fondaparinuksa uočeno je veće krvarenje, u poređenju sa 2,6% pacijenata lečenih enoksaparinom.

Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji frakture kuka, lečenih do 24 dana nakon početne profilakse u trajanju od 1 nedelje

U randomizovanom dvostruko slepom kliničkom ispitivanju, 737 pacijenata je lečeno fondaparinuksom od 2,5 mg jednom dnevno tokom 7+/-1 dana nakon operacije frakture kuka. Na kraju ovog perioda 656 pacijenata je randomizovano za primenu fondaparinuksa od 2,5 mg jednom dnevno ili placebo, tokom dodatnih 21+/-2 dana. Fondaparinuks je omogućio znatno smanjenje ukupne stope VTE u poređenju sa placebo [3 pacijenta (1,4%) u poređenju sa 77 pacijenata (35%), respektivno]. Većina (70/80) zabeleženih VTE događaja bili su venografski otkriveni nesimptomatski slučajevi DVT. Fondaparinuks je omogućio i znatno smanjenje stope simptomatskih VTE (DVT i/ili PE) [1(0,3%) u poređenju sa 9 (2,7%) pacijenata] uključujući i dve PE prijavljene sa smrtnim ishodom u placebo grupi. Veća krvarenja, sva na mestu operacije i nijedno sa smrtnim ishodom, primećena su kod 8 pacijenata (2,4%) lečenih fondaparinuksom 2,5 mg u poređenju sa 2 pacijenta (0,6%) koja su primala placebo.

Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji abdomena za koje je procenjeno da su izloženi velikom riziku od tromboembolijskih komplikacija, kao što su pacijenti koji se podvrgavaju operaciji kancera abdomena

U dvostruko slepoj kliničkoj studiji 2927 pacijenata randomizovano je za dobijanje fondaparinuksa od 2,5 mg jednom dnevno ili dalteparina od 5000 i.j. jednom dnevno, uz jednu injekciju od 2500 i.j. pre operacije i prvu postoperativnu injekciju od 2500 i.j., tokom 7±2 dana. Glavna mesta operacije bila su kolon/rektum, želudac, jetra, holecistektomija ili druge operacije žučnih puteva. Šezdeset devet procenata (69%) pacijenata je podvrgnuto operaciji kancera. Pacijenti koji se podvrgavaju urološkoj (osim bubrega) ili ginekološkoj operaciji, laparoskopskoj ili vaskularnoj operaciji nisu uključeni u studiju.

U ovoj studiji incidenca svih VTE bila je 4,6% (47/1027) u fondaparinuks grupi, u poređenju sa 6,1%: (62/1021) u dalteparin grupi: smanjenje koeficijenta verovatnoće (odds ratio) [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Razlika između terapijskih grupa u stopi svih VTE, koja nije bila statistički značajna, uglavnom je bila posledica smanjena broja asimptomatske distalne DVT. Incidenca simptomatske DVT bila je slična između terapijskih grupa: 6 pacijenata (0,4%) u grupi sa fondaparinuksom u poređenju sa 5 pacijenata (0,3%) u grupi sa dalteparinom. U velikoj podgrupi pacijenata koji se podvrgavaju operaciji kancera (69% populacije pacijenata) stopa VTE je bila 4,7% u grupi sa fondaparinuksom u poređenju sa 7,7% u grupi sa dalteparinom.

Veće krvarenje uočeno je kod 3,4% pacijenata u fondaparinuks grupi i kod 2,4% u dalteparin grupi.

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod internističkih pacijenata koji su izloženi velikom riziku od tromboembolijskih komplikacija usled ograničene pokretljivosti u toku akutne faze bolesti

U randomizovanom dvostruko slepom kliničkom ispitivanju 839 pacijenata je lečeno fondaparinuksom 2,5mg jednom dnevno ili placebo u toku 6 do 14 dana. U ovu studiju bili su uključeni akutno internistički pacijenti, starosti ≥ 60 godina, za koje se očekivalo da će morati da leže najmanje četiri dana, a koji su hospitalizovani zbog kongestivne srčane insuficijencije (NYHA stepen III/IV) i/ili akutnog respiratornog oboljenja i/ili akutne infekcije ili zapaljenskog oboljenja. Fondaparinuks je znatno smanjio ukupnu stopu VTE u poređenju sa placebo [18 pacijenata (5,6%) u poređenju sa 34 pacijenata (10,5%)]. U većini slučajeva radilo se o asimptomatskoj DVT. Fondaparinuks je znatno smanjio broj slučajeva potvrđenih PE sa fatalnim ishodom [0 pacijenata (0.0%) u poređenju sa 5 pacijenata (1,2%)]. Veća krvarenja zabeležena su kod 1 pacijenta (0,2%) u svakoj grupi.

Terapija nestabilne angine ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (UA/NSTEMI)

OASIS 5 je bila dvostruko slepa, randomizovana studija neinferiornosti fondaparinuksa od 2,5 mg supkutano jednom dnevno u poređenju sa enoksaparinom od 1 mg/kg supkutano dvaput dnevno kod oko 20000 pacijenata sa UA/NSTEMI. Svi pacijenti su dobili standardnu terapiju za UA/NSTEMI, od čega je 34% bilo podvrgnuto PCI, a 9% CABG. Prosečno trajanje terapije iznosilo je 5,5 dana u grupi sa fondaparinuksom i 5,2 dana u grupi sa enoksaparinom. Ukoliko se vršila PCI, pacijenti su dobijali ili intravenski fondaparinuks (fondaparinuks grupa pacijenata) ili intravenski NFH prilagođen telesnoj masi (enoksaparin grupa pacijenata) kao dodatnu terapiju, u zavisnosti od vremena primljene poslednje supkutane doze i planirane upotrebe inhibitora GP IIb/IIIa. Prosečna starost pacijenata bila je 67 godina, a otprilike 60% je imalo najmanje 65 godina. Otprilike 40% i 17% pacijenata je imalo blago (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 mL/min) ili umereno (klirens kreatinina ≥ 30 do < 50 mL/min) oštećenje funkcije bubrega.

Primarna krajnja tačka (predviđeni parametar efikasnosti) bio je kombinacija fatalnih ishoda, infarkta miokarda (MI) i refraktorne ishemije (RI) u toku 9 dana od randomizacije. Od svih pacijenata u fondaparinuks grupi, 5,8% je imalo neki događaj do 9. dana u poređenju sa 5,7% pacijenata lečenih enoksaparinom (koeficijent rizika 1,01; 95% CI; 0,90; 1,13; jednostrana p vrednost neinferiornosti = 0,003).

Do 30. dana incidenca mortaliteta svih uzroka bila je značajno smanjena sa 3,5% na enoksaparinu na 2,9% do fondaparinuksu (koeficijent rizika 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, $p=0,02$). Uticaj na incidence MI i RI nije bilo statistički različiti između terapijskih grupa sa fondaparinuksom i enoksaparinom.

Devetog dana je incidenca većeg krvarenja bila 2,1% u fondaparinuks grupi i 4,1% u enoksaparin grupi (koeficijent rizika 0,52, 95% CI, 0,44; 0,61; $p<0,001$).

Nalazi efikasnosti i rezultata većeg krvarenja su bili konzistentni u svim unapred određenim podgrupama kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa insuficijencijom bubrega, grupe pacijenata prema vrsti istovremeno primenjenih inhibitora agregacije trombocita (aspirin, tienopiridini ili inhibitori GP IIb/IIIa).

U podgrupi pacijenata lečenih fondaparinuksom ili enoksaparinom koji su bili podvrgnuti PCI, 8,8% i 8,2% pacijenata, doživelo je smrtni ishod/MI/RI unutar 9 dana od randomizacije (koeficijent rizika 1,08, 95% CI, 0,92; 1,27). Incidenca većih krvarenja u ovoj podgrupi na fondaparinuksu i enoksaparinu je devetog dana iznosila 2,2% i 5,0% (koeficijent rizika 0,43, 95% CI, 0,33; 0,57). Kod ispitanika podvrgnutih PCI incidenca potvrđenog tromba uvodnog katetera bila je 1,0% za ispitanike na fondaparinuksu naspram 0,3% za ispitanike na enoksaparinu.

Terapija nestabilne angine (UA) ili infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) kod pacijenata koji su podvrgnuti odloženoj PCI sa dodatnom primenom nefrakcionog heparina (NFH)

U ispitivanju koje je uključivalo 3235 pacijenata visokog rizika sa UA/NSTEMI, kod kojih je planirana angiografija i lečeni fondaparinuksom (otvorena faza ispitivanja) (OASIS 8/FUTURA), 2026 pacijenata koji su bili indikovani za PCI su randomizovani da prime jedan od dva dvostruko slepa dozna režima doziranja NFH. Svi uključeni pacijenti su primili 2,5 mg fondaparinuksa supkutano, jednom dnevno tokom najviše 8 dana, ili do otpuštanja iz bolnice. Randomizovani pacijenti su primili ili „nisku dozu“ NFH (50 j/kg, bez obzira da li je planirana primena inhibitora GP IIb/IIIa; doza nije bila vođena vrednošću aktiviranog vremena zgrušavanja- ACT) ili „standardnu dozu“ NFH (bez primene inhibitora GP IIb/IIIa: 85 j/kg, ACT vođen; planirana primena inhibitora GP IIb/IIIa: 60 j/kg, ACT vođen) neposredno pre početka PCI.

Osnovne karakteristike i trajanje terapije fondaparinuksom su bile uporedive u obe NFH grupe. Kod ispitanika randomizovanih na režim „standardna doza NFH“ medijana doze NFH je bila 85 j/kg, a kod ispitanika randomizovanih na režim „niska doza NFH“ medijana doze NFH je bila 50 j/kg.

Primarni ishod je bio kombinacija peri-PCI potvrđenog većeg ili manjeg krvarenja (peri-PCI definisano kao vreme od randomizacije do 48 časova nakon intervencije), ili većih vaskularnih komplikacija na operativnom mestu.

Ishodi	Incidenca		Koeficijent verovatnoće ¹ (95% CI)	p-vrednost
	Niska doza NFH N = 1024	Standardna doza NFH N = 1002		
Primarni				
Peri-PCI veće ili manje krvarenje, ili veće vaskularne komplikacije na operativnom mestu	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Sekundarni				
Peri-PCI veće krvarenje	1,4%	1,2%	1,14(0,53; 2,49)	0,734
Peri-PCI manje krvarenje	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Veće vaskularne komplikacije na operativnom mestu	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Peri-PCI veće krvarenje ili smrt, MI ili TVR, tridesetog dana	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Smrt, MI ili TVR, tridesetog dana	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

¹koeficijent verovatnoće: niska doza/standardna doza

napomena: MI – infarkt miokarda. TVR – revaskularizacija ciljanog krvnog suda

Incidence potvrđenog tromba uvodnog katetera tokom PCI bile su 0,1% (1/1002) i 0,5% (5/1024), kod pacijenata randomizovanih na „standardnu dozu“ odnosno „nisku dozu“ NFH.

Kod četiri (0,3%) nerandomizovana pacijenta došlo je do nastanka tromba u dijagnostičkom kateteru tokom koronarne angiografije. Kod dvanaest (0, 37%) uključenih pacijenata došlo je do nastanka tromba u arterijskom kateteru, od toga 7 je prijavljeno tokom angiografije i 5 tokom PCI.

Terapija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI)

OASIS 6 je bilo dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje koje je ocenjivalo bezbednost i efikasnost fondaparinuksa u dozi od 2,5 mg jednom dnevno, u poređenju sa uobičajenom terapijom (placebo (47%) ili NFH (53%)) kod otprilike 12000 pacijenata sa STEMI. Svi pacijenti su dobijali standardne terapije za STEMI, uključujući i primarnu PCI (31%), trombolitike (45%) ili su lečeni konvencionalno (bez reperfuzije) (24%). Od svih pacijenata lečenih tromboliticima, 84% je lečeno nespecifičnim fibrinolitickim agensima

(primarno streptokinazom). Prosečno trajanje terapije fondaparinuksom je iznosilo 6,2 dana. Prosečna starost pacijenata je iznosila 61 godinu, a otprilike 40% je imalo najmanje 65 godina. Otprilike 40% pacijenata je imalo blagu insuficijenciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 do < 80 mL/min) a oko 14% umerenu insuficijenciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do < 50 mL/min).

Primarni potvrđeni parametar efikasnosti je bio kombinacija smrtnog ishoda i rekurentnog infarkta miokarda (re-MI) unutar 30 dana od randomizacije. Incidenca smrti/re-MI tridesetog dana bila je znatno smanjena sa 11,1% kod kontrolne grupe na 9,7% kod fondaparinuks grupe (koeficijent rizika 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96; $p = 0,008$). U unapred definisanom stratumu u kom se fondaparinuks upoređivao sa placebo (na primer, kod pacijenata koji se leče nespecifičnim fibrinolitikima (77,3%), bez reperfuzije (22%), fibrin specifičnim fibrinolitikima (0,3%), primarnom PCI (0,4%)), incidenca smrti/re-MI tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 14,0% na placebo na 11,3% (koeficijent rizika 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p=0,003$). U unapred definisanom stratumu u kom se fondaparinuks upoređivao sa NFH [pacijenti lečeni primarnom PCI (58,5%), fibrin specifičnim fibrinolitikima (13%), nespecifičnim fibrinolitikima (2,6%) i bez reperfuzije (25,9%)], uticaj fondaparinuksa i NFH na incidencu smrti/re-MI tridesetog dana nije se statistički razlikovao: 8,3% u poređenju sa 8,7% (koeficijent rizika 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11, $p = 0,460$). Međutim, u ovom stratumu, u podgrupi pacijenata koji su podvrgnuta trombolizi ili bez reperfuzije (odnosno pacijenti koji nisu podvrgnuti primarnoj PCI), incidenca smrti/re-MI tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 14,3% kod NFH na 11,5% kod fondaparinuksa (koeficijent rizika 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Incidenca svih uzroka mortaliteta tridesetog dana je takođe bila značajno smanjena sa 8,9% u kontrolnoj grupi na 7,8% u fondaparinuks grupi (koeficijent rizika 0,87, 95% CI, 0,77; 0,98, $p=0,02$). Razlika u mortalitetu je bila statistički značajna u stratumu 1 (u poređenju sa placebo), ali ne i u stratumu 2 (u poređenju sa NFH). Smanjeni mortalitet uočen kod fondaparinuks grupe bio je održan sve do kraja kontrole 180. dana.

Kod pacijenata koji su bili revaskularizovani trombolitikom, fondaparinuks je značajno smanjio incidencu smrti/re-MI tridesetog dana sa 13,6% u kontrolnoj grupi na 10,9% (koeficijent rizika 0,79, 95% CI, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). Kod pacijenata kojima u početku nije izvršena reperfuzija, incidenca smrti/re-MI tridesetog dana bila je značajno smanjena sa 15% u kontrolnoj grupi na 12,1% u fondaparinuks grupi (koeficijent rizika 0,79, 95% CI, 0,65; 0,97, $p=0,023$). Kod pacijenata lečenih primarnom PCI, incidenca smrti/re-MI tridesetog dana nije se statistički razlikovala između dve grupe 6,0% u fondaparinuks grupi u poređenju sa 4,8% za kontrolnu grupu; (koeficijent rizika 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66).

Do devetog dana je 1,1% pacijenata lečenih fondaparinuksom i 1,4% pacijenata iz kontrolne grupe doživelo teško krvarenje. Kod pacijenata kojima je dat trombolitik, teško krvarenje se javilo kod 1,3% pacijenata na fondaparinuksu i kod 2,0% pacijenata iz kontrolne grupe. Kod pacijenata kojima u početku nije izvršena reperfuzija, incidenca teškog krvarenja iznosila je 1,2% u fondaparinuks grupi u poređenju sa 1,5% u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata podvrgnutih primarnoj PCI, incidenca teškog krvarenja iznosila je 1,0% u fondaparinuks grupi i 0,4% u kontrolnoj grupi.

Kod pacijenata podvrgnutih primarnoj PCI incidenca potvrđenog tromba uvodnog katetera je bila 1,2% naspram 0%, za ispitanike iz fondaparinuks grupe naspram ispitanika iz kontrolne grupe.

Nalazi efikasnosti i rezultata većeg krvarenja su bili konzistentni u svim unapred određenim podgrupama kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa insuficijencijom bubrega, grupe pacijenata prema vrsti istovremeno primenjenih inhibitora agregacije trombocita (aspirin, tienopiridini).

Lečenje pacijenata sa akutnom simptomatskom spontanom površinskom venskom trombozom koja nije udružena sa dubokom venskom trombozom (DVT)

Randomizovano, dvostruko slepo kliničko ispitivanje (CALISTO) uključilo je 3002 pacijenta sa akutnom simptomatskom, izolovanom, spontanom površinskom venskom trombozom donjih ekstremiteta, dužine najmanje 5 cm i potvrđenom pomoću ultrazvuka uz kompresiju. Pacijenti nisu uključivani u ispitivanje

ukoliko su imali udruženu DVT ili površinsku vensku trombozu unutar 3 cm od safeno-femoralnog spoja. Pacijenti su isključeni ako su imali teško oštećenje funkcije jetre, teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), nisku telesnu masu (<50 kg), kancer, simptomatsku PE ili DVT/PE nedavno (<6 meseci) u istoriji bolesti, površinsku vensku trombozu nedavno (<90 dana) u istoriji bolesti, ili površinsku vensku trombozu kao posledica skleroterapije ili nastalu kao komplikacija intravenske linije, ili su imali povišen rizik od krvarenja.

Pacijenti su randomizovani da prime fondaparinux 2,5 mg jednom dnevno ili placebo, tokom 45 dana, uz primenu elastičnih čarapa, analgetika i/ili topikalnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Kliničko praćenje je nastavljeno do 77. dana. U populaciji ispitanika bilo je 64% pacijenata ženskog pola, medijana starosti 58 godina, a 4,4% ispitanika je imalo klirens kreatinina <50 mL/min.

Primarni ishod efikasnosti, kombinacija simptomatske PE, simptomatske DVT, produženje simptomatske površinske tromboze vena, ponovno javljanje simptomatske površinske tromboze vena ili smrtni ishod do 47-og dana, je bio značajno smanjen sa 5,9% u placebo grupi na 0,9% u fondaparinuks grupi [smanjenje relativnog rizika: 85,2%; 95% CI, 73,7 do 91,7% (p<0,001)] Incidenca svake tromboembolijske komponente primarnog ishoda je takođe značajno smanjena kod pacijenata koji su primali fondaparinuks i to: simptomatska PE [0 (0%) naspram 5 (0,3%) p = 0,031], simptomatska DVT [3 (0,2%) naspram 18 (1,2%); smanjenje relativnog rizika 83,4% (p < 0,001)], produženje simptomatske površinske tromboze vena [4 (0,3%) naspram 51 (3,4%); smanjenje relativnog rizika 92,2% (p < 0,001)], ponovno javljanje simptomatske površinske tromboze vena [5 (0,3%) naspram 24 (1,6%); smanjenje relativnog rizika 79,2% (p < 0,001)].

Stope smrtnosti su bile niske i slične u obe terapijske grupe sa 2 (0,1%) smrtna ishoda u fondaparinuks grupi naspram 1 (0,1%) smrtnog ishoda u placebo grupi.

Efikasnost je održana do 77. dana i bila je konzistentna u svim unapred određenim podgrupama, uključujući pacijente sa varikoznim venama i pacijente sa površinskom venskom trombozom koja se nalazila ispod kolena.

Veće krvarenje tokom lečenja se dogodilo kod 1 pacijenta (0,1%) koji je primao fondaparinuks i kod 1 pacijenta (0,1%) koji je primao placebo. Klinički značajno krvarenje koje ne spada u veća krvarenja se dogodilo kod 5 (0,3%) pacijenata koji su primali fondaparinuks i 8 (0,5%) pacijenata koji su primali placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Fondaparinuks se nakon supkutane primene kompletno i brzo resorbuje (apsolutna bioraspoloživost 100%). Nakon jedne supkutane injekcije fondaparinuksa od 2,5 mg date zdravim mladim ispitanicima, maksimalna vrednost koncentracije u plazmi (prosečna C_{max} = 0,34 mg/L) se doseže 2 sata nakon primene. Koncentracije u plazmi, koje odgovaraju polovini prosečnih vrednosti C_{max} dostižu se 25 minuta nakon primene.

Kod zdravih starijih ispitanika farmakokinetika fondaparinuksa, nakon supkutane primene, je linearna u rasponu od 2 do 8 mg. Stanje ravnoteže u plazmi se nakon jedne supkutane doze dnevno dostiže nakon 3 do 4 dana uz povećanje C_{max} i PIK za 1,3 puta.

Prosečni parametri farmakokinetike fondaparinuksa u stanju ravnoteže (CV%) kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene kuka i koji dobijaju fondaparinuks od 2,5 mg jednom dnevno iznose: C_{max} (mg/L) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) i C_{min} (mg/L) – 0,14 (56%). Kod pacijenata sa frakturom kuka, povezano sa njihovim poznim životnim dobom, koncentracije fondaparinuksa u stanju ravnoteže u plazmi iznose: C_{max} (mg/L) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/L) – 0,19 (58%).

Distribucija

Volumen distribucije fondaparinuksa je ograničen (7-11 litara). Fondaparinuks se u *in vitro* uslovima u velikoj meri i specifično vezuje za antitrombinski protein, zavisno od koncentracije doze u plazmi (98,6% do 97,0% u rasponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/L). Fondaparinuks se ne vezuje u značajnoj meri za druge proteine u plazmi, uključujući i trombocitni faktor 4 (PF4).

Pošto se fondaparinuks ne vezuje u značajnoj meri za proteine plazme, osim za AT III, ne očekuje se nikakva interakcija sa drugim lekovima usled premeštanja izazvanog vezivanjem za proteine.

Metabolizam

Iako nije u potpunosti proučen, nema dokaza o metabolizmu fondaparinuksa, a naročito nema dokaza o stvaranju aktivnih metabolita.

Fondaparinuks ne inhibira enzime CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4) u *in-vitro* uslovima. Zato se ne očekuje da fondaparinuks stupi u interakciju sa drugim lekovima u *in-vivo* uslovima inhibicijom metabolizma posredovanog enzimom CYP.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi otprilike 17 sati kod zdravih mladih ispitanika, a otprilike 21 sat kod zdravih starijih ispitanika. Fondaparinuks se 64-77% izlučuje preko bubrega u neizmenjenom obliku.

Posebne populacije

Pedijatrijski pacijenti: U navedenoj populaciji fondaparinuks nije ispitivan u prevenciji VTE ili u terapiji površinske venske tromboze ili akutnog koronarnog sindroma (ACS).

Stariji pacijenti: Bubrežna funkcija se može smanjiti sa godinama i zato kapacitet za eliminaciju fondaparinuksa može biti smanjen kod starijih osoba. Kod pacijenata >75 godina koji su podvrgavani ortopedskim hirurškim zahvatima, procenjeni klirens iz plazme bio je 1,2 do 1,4 puta niži nego kod pacijenata <65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega – U poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >80 mL/min), klirens iz plazme je 1,2 do 1,4 niži kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 mL/min) a prosečno 2 puta manji kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 50 mL/min). Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) klirens iz plazme je približno 5 puta manji nego kod normalne funkcije bubrega. Odgovarajuće vrednosti vremena poluživota iznosile su 29 časova kod pacijenata sa umerenom i 72 časa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pol: Nakon podešavanja doze prema telesnoj masi, nisu zapažene bilo kakve razlike po polovima.

Rasa: Farmakokinetičke razlike u pogledu rase nisu prospektivno ispitivane. Međutim, studije koje su izvedene na zdravim ispitanicima u Aziji (Japan) nisu pokazale različite farmakokinetičke profile u poređenju sa zdravim ispitanicima bele rase. Slično tome, nisu zapažene razlike klirensa iz plazme između pacijenata crne i bele rase koji su podvrgavani zahvatima ortopedске hirurgije.

Telesna masa: Klirens iz plazme fondaparinuksa raste srazmerno telesnoj masi (povećanje od 9% na 10kg).

Oštećenje jetre: Nakon supkutane primene jedne doze fondaparinuksa kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh kategorija B), ukupni (vezani i slobodni) C_{max} i PIK su bili smanjeni za 22% odnosno 39% u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Snižene koncentracije fondaparinuksa u plazmi pripisane su smanjenom vezivanju za AT III, nadalje nižim koncentracijama AT III u plazmi ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre, što rezultuje povećanim bubrežnim klirensom fondaparinuksa. Posledično se kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre ne očekuje

promena koncentracije slobodnog fondaparinuksa, i zato na osnovu farmakokinetike nije potrebna korekcija doze.

Farmakokinetika fondaparinuksa nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Zbog ograničene izloženosti, ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za ocenu toksičnog dejstva na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

natrijum-hlorid
voda za injekcije
hlorovodonična kiselina
natrijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

U nedostatku studija kompatibilnosti ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Ukoliko se fondaparinuks-natrijum doda u 0,9% fiziološki rastvor u kesi male zapremine, najbolje bi bilo da se odmah primeni kao infuzija, ali se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 24 časa.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje leka je napunjen injekcioni špric (1 mL, staklo tip I) sa gumenim klipom (bromobutil ili hlorobutil guma) i pričvršćenom injekcionom iglom (G27 x 12,7 mm).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 plastična nosača sa po 5 napunjenih injekcionih špriceva i Uputstvo za lek.

Lek Arixtra je dostupan u pakovanju od 10 napunjenih špriceva sa plavim klipom i automatskim sigurnosnim sistemom za iglu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Supkutana injekcija se daje na isti način kao i kod klasičnog šprica. Intravensku primenu treba vršiti preko postojeće intravenske linije, ili direktno ili pomoću mini-vrećice 0,9% fiziološkog rastvora male zapremine (od 25 do 50 mL).

Rastvore za parenteralnu primenu pre davanja treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica i promenu boje. Uputstvo za pacijenta sadrži uputstvo za samostalnu primenu supkutane injekcije.

Zaštitni sistem igle na špricu napunjenom lekom Arixtra ima automatski sigurnosni sistem za zaštitu od povreda iglom nakon primene injekcije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Pariske komune 11/13, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00179-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.04.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2018.