PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,3 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 1,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Roztok je čirá a bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině (viz bod 5.1).

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

Léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Pacienti podstupující velký ortopedický nebo břišní výkon
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná pooperačně subkutánní injekcí.

Počáteční dávka by měla být podána 6 hodin po chirurgickém uzavření za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Léčba by měla pokračovat až do snížení rizika tromboembolických příhod, obvykle do propuštění pacienta, nejméně po dobu 5 až 9 dní po operaci. Zkušenost ukazuje, že u pacientů po operaci zlomeniny kyčle riziko VTE přetrvává déle než 9 dnů po operaci. U těchto pacientů má být zváženo použití prodloužené profylaxe fondaparinuxem až na dalších 24 dnů (viz bod 5.1).

U pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací je třeba

individuální posouzení
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s interním onemocněním byla klinicky studována délka léčby 6 – 14 dnů (viz bod 5.1).

Léčba tromboflebitidy
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně. Fondaparinux se podávaná formou podkožní injekce. Pacienti vhodní k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg, musí mít akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidu dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která je potvrzená ultrazvukovým vyšetřením nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy a po vyloučení současné flebotrombózy (hluboké žilní trombózy) nebo tromboflebitidy ve vzdálenosti menší než 3 cm od safenofemorální junkce. Léčba má trvat nejméně 30 dnů a nejdéle 45 dnů u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (viz body 4.4 a 5.1). Lékaři by mohli pacientům doporučit, aby si podávali injekci přípravku Arixtra sami. Toto doporučení může lékař učinit pouze tehdy, když posoudí, že jsou pacienti schopni si injekci sami aplikovat a pokud si to samotní pacienti přejí. Lékaři by v takovém případě měli pacientům poskytnout jasné instrukce, jakým způsobem si mají injekci přípravku Arixtra správně aplikovat.

- *Pacienti, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky*

U pacientů s tromboflebitidou, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky, se fondaparinux nemá podávat (je-li to možné) v průběhu 24 hodin před chirurgickým výkonem. Fondaparinux je možné znovu začít podávat nejdříve 6 hodin po zákroku, za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Zvláštní skupiny pacientů
U pacientů podstupujících operaci vyžaduje podávání první injekce fondaparinuxu u pacientů ≥75 let a/nebo s tělesnou hmotností <50 kg a/nebo s poškozením ledvin s clearance kreatininu mezi 20 až 50 ml/min přísné dodržování načasování.

První dávka fondaparinuxu by neměla být podána dříve než 6 hodin po chirurgickém uzavření. Injekce by neměla být aplikována, pokud nebylo zastaveno krvácení. (viz bod 4.4).

Poškození ledvin
- *Prevence VTE* - Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu >50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu >50 ml/min) není nutné žádné snížení dávky. Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla dosud hodnocena (viz bod 4.4).

Poškození jater
- *Prevence VTE* - U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace - Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Nízká tělesná hmotnost

- *Prevence VTE* – U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Eliminace fondaparinuxu se při nízké tělesné hmotnosti snižuje. Fondaparinux by měl být u pacientů s nízkou tělesnou hmotností podáván s opatrností (viz bod 4.4).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu <20 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Krvácení

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm^3), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

- *Prevence VTE* - Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být současná terapie antagonisty vitamínu K podávána v souladu s informacemi v bodu 4.5. Ostatní protidestičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení.

Pacienti s tromboflebitidou

Před zahájením léčby fondaparinuxem je třeba potvrdit, že tromboflebitida je od safenofemorální junkce vzdálená více než 3 cm. Zároveň je třeba vyloučit současnou flebotrombózu pomocí kompresní ultrasonografie nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Zatím nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg u pacientů s tromboflebitidou a současnou flebotrombózou nebo u pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou blíže než 3 cm od safenofemorální junkce (viz body 4.2 a 5.1).

Bezpečnosti a účinnost fondaparinuxu v dávce 2,5 mg nebyla zatím hodnocena u následujících skupin pacientů: pacienti s tromboflebitidou po skleroterapii nebo způsobenou následkem komplikací intravenózní kanyly, pacienti s anamnézou tromboflebitidy v průběhu posledních 3 měsíců, pacienti s anamnézou žilní tromboembolické příhody v průběhu posledních 6 měsíců nebo pacienti s aktivním

nádorovým onemocněním (viz body 4.2 a 5.1).

Míšní/Epidurální anestézie
U pacientů podstupujících velký ortopedický výkon nelze při současném užití fondaparinuxu a míšní/epidurální anestézie nebo míšní punkce vyloučit míšní/epidurální nebo spinální hematomy, které mohou vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto vzácných příhod může být vyšší při pooperačním dlouhodobějším užití epidurálních katetrů nebo současném užití jiných léčiv ovlivňujících hemostázu.

Starší pacienti
U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost
- *Prevence VTE* - U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Vylučování fondaparinuxu se snižuje s hmotností. U těchto pacientů by fondaparinux měl být podáván s opatrností (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou žádné dostupné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Poškození ledvin
- *Prevence VTE* - Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. U pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min existuje zvýšené riziko krvácení a VTE a léčba by měla být podávána s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min.
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí užívat u pacientů s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla zatím hodnocena.

Těžké poškození jater
- *Prevence VTE* - Není nutná úprava dávkování fondaparinuxu. Podávání fondaparinuxu by však mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)
Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT..

Alergie na latex
Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemorhagií (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia (warfarin), inhibitory destiček (kyselina acetylsalycilová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňují. Dávka fondaparinuxu (10 mg) v interakčních studiích byla vyšší než doporučená dávka pro současné indikace. Fondaparinux neovlivňuje INR aktivitu warfarinu ani krvácivost při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Následující léčba jinými antikoagulancii
Jestliže bude zahájena následující léčba s heparinem nebo LMWH, první injekce by měla být zpravidla podána jeden den po poslední injekci fondaparinuxu.
Jestliže je žádoucí následující léčba antagonisty vitamínu K, v léčbě s fondaparinuxem by se mělo pokračovat, dokud nebude dosaženo cílových hodnot INR.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení
Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

Fertilita
Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení) a anémie. Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu 2,5 mg byla hodnocena u 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů, u 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle léčených po 3 týdny následující po 1 týdnu iniciální profylaxe, u 1407 pacientů podstupujících břišní operaci léčených nejvýše 9 dnů a u 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté ≥1/10; časté: ≥1/100 až <1/10; méně časté: ≥1/1000 až <1/100; vzácné: ≥1/10 000 až <1 000; velmi vzácné <1/10 000) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti. Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu.

Klasifikace orgánových systémů dle MedDRA	**Nežádoucí účinky u pacientů podstupujících velký ortopedický výkon na dolních končetinách a/nebo břišní operaci**	**Nežádoucí účinky u pacientů s interním onemocněním**
Infekce a infestace	*Vzácné:* pooperační infekce v ráně	
Poruchy krve a lymfatického systému	*Časté:* pooperační krvácení, anémie *Méně časté*: krvácení (epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemoptýza, hematurie, hematom), trombocytopenie, purpura, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy	*Časté:* krvácení (hematom, hematurie, hemoptýza, krvácení z dásní) *Méně časté:* anémie
Poruchy imunitního systému	*Vzácné:* alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)	*Vzácné:* alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)
Poruchy metabolismu a výživy	*Vzácné:* hypokalémie	
Poruchy nervového systému	*Vzácné*: úzkost, somnolence, vertigo, závratě, bolest hlavy, zmatenost	
Cévní poruchy	*Vzácné*: hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	*Vzácné:* dušnost, kašel	*Méně časté*: dušnost
Gastrointestinální poruchy	*Méně časté:* nauzea, zvracení, *Vzácné:* bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem	
Poruchy jater a žlučových cest	*Méně časté*: zvýšení jaterních enzymů, poruchy jaterních funkcí *Vzácné:* bilirubinémie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Méně časté:* vyrážka, svědění	*Méně časté*: vyrážka, svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Méně časté*: otok, periferní otok, horečka, sekrece z ran *Vzácné:* bolest na hrudi, únava, návaly horka, bolest dolních končetin, genitální otok, zrudnutí kůže, synkopa	*Méně časté*: bolest na hrudi

V jiných studiích nebo v rámci zkušeností po uvedení na trh byly vzácně popsány případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné antidotum pro fondaparinux není známo.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (ATIII) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na ATIII fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa ATIII. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávce 2,5 mg fondaparinux neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

Klinické studie

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedické operace dolních končetin léčených nejvýše 9 dnů: klinický program fondaparinuxu byl navržen tak, aby prokázal účinnost fondaparinuxu v prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), tj. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. operace zlomeniny kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Více než 8 000 pacientů (fraktura kyčle – 1 711, náhrada kyčelního kloubu – 5 829, závažnější operace kolena – 1 367) bylo zařazeno v kontrolovaných klinických studiích fází II a III. Fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 6-8 hod. po operaci byl srovnáván s enoxaparinem 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod. před operací, nebo 30 mg dvakrát denně se začátkem podávání 12-24 hod. po operaci.

Ve společné analýze těchto studií byla předepsaná doporučená dávka fondaparinuxu proti enoxaparinu spojena se signifikantním poklesem (54% - [95% CI, 44%; 63%]) v počtu VTE vyhodnocených 11 dnů po operaci, nezávisle na typu provedené operace. Většina hlavních cílových parametrů příhod byla diagnostikována pomocí předem naplánované venografie a spočívala hlavně v distální DVT, avšak incidence proximální DVT byla také signifikantně redukována. Incidence symptomatické VTE, zahrnující PE, se v rámci jednotlivých skupin signifikantně nelišila.

Ve studiích proti enoxaparinu 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hodin před operací bylo pozorováno větší krvácení u 2,8% pacientů léčených fondaparinuxem v doporučené dávce, a u

2,6% s enoxaparinem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle léčených nejvýše 24 dnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe:
V randomizované dvojitě zaslepené studii bylo léčeno 737 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně po 7 +/- 1 dnů následujících po operaci fraktury kyčle. Na konci tohoto období 656 pacientů náhodně dostávalo fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebo po dalších 21 +/- 2 dnů. Fondaparinux způsobil významnou redukci v celkovém počtu VTE ve srovnání s placebem [3 pacienti (1,4%) proti 77 pacientům (35%)]. Většina (70/80) ze zaznamenaných VTE příhod byly venograficky prokázané nesymptomatické případy DVT. Fondaparinux také způsobil signifikantní redukci v počtu symptomatických VTE (DVT a/nebo PE) [1 (0,3%) proti 9 (2,7%) pacientům] včetně popsaných dvou smrtelných PE ve skupině s placebem. Závažné krvácení, vždy v místě operace, a žádné smrtelné bylo pozorováno u 8 pacientů (2,4%) léčených fondaparinuxem 2,5 mg ve srovnání s 2 (0,6%) s placebem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině: Ve dvojitě zaslepené klinické studii bylo 2927 pacientů randomizováno do skupiny dostávající fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo do skupiny dostávající dalteparin 5000 IU jedenkrát denně, s jednou předoperační injekcí o dávce 2500 IU a první pooperační injekcí o dávce 2500 IU, po dobu 7 ± 2 dny. Hlavními operačními místy byla oblast kolorektální, gastrická, hepatální, cholecystektomie a další operace žlučových cest. Šedesát devět procent pacientů podstoupilo operační zákrok pro zhoubný nádor. Pacienti podstupující urologickou operaci (kromě operace ledvin) nebo gynekologickou operaci, laparoskopický zákrok nebo cévní operaci nebyli do studie začleněni.

V této studii byla incidence celkové VTE 4,6 % (47/1027) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 6,1 % (62/1021) ve skupině dostávající dalteparin: snížení míry pravděpodobnosti [95 % CI] = - 25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Rozdíl v četnosti celkové VTE mezi léčenými skupinami, který nebyl statisticky významný, byl dán zejména redukcí asymptomatické distální DVT. Incidence symptomatické DVT byla u obou skupin podobná: 6 pacientů (0,4 %) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 5 pacientům (0,3 %) ve skupině dostávající dalteparin. V rozsáhlé podskupině pacientů podstupujících operaci zhoubného nádoru (69 % pacientů v souboru) byla četnost VTE 4,7 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 7,7 % ve skupině dostávající dalteparin.

Velké krvácení bylo zaznamenáno u 3,4 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,4 % pacientů užívajících dalteparin.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací kvůli omezené pohyblivosti během akutních onemocnění: V randomizované dvojitě zaslepené studii bylo léčeno 839 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebem po dobu 6 – 14 dnů. V této studii byli zahrnuti akutně nemocní pacienti ve věku ≥60 let, u kterých se předpokládá klid na lůžku po dobu minimálně 4 dnů, a dále pacienti hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání NYHA třídy IIII/IV a/nebo akutní respirační onemocnění a/nebo akutní infekční nebo zánětlivé onemocnění. Fondaparinux signifikantně snížil celkový poměr VTE ve srovnání s placebem [18 pacientů (5,6%) proti 34 pacientům (10,5%)]. Většina příhod byly asymptomatické distální DVT. Fondaparinux také signifikantně snížil počet fatálních PE [0 pacientů (0,0%) proti 5 pacientům (1,2%)]. Závažnější krvácení bylo pozorováno u 1 pacienta (0,2%) v každé skupině.

Léčba pacientů s akutní, symptomatickou, spontánní tromboflebitidou bez současné flebotrombózy (DVT)
Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (CALISTO) zahrnovala 3002 pacientů s akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidou dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která byla potvrzená kompresní ultrasonografií. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří měli současnou DVT nebo tromboflebitidu lokalizovanou ve vzdálenosti kratší než 3 cm od safenofemorální junkce. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou poruchu jaterních funkcí, těžkou poruchu renálních

funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min), nízkou tělesnou hmotnost (< 50 kg), aktivní nádorové onemocnění, symptomatickou plicní embolii, kteří v nedávné době prodělali DVT/PE (před < 6 měsíci) nebo tromboflebitidu (před < 90 dny), měli tromboflebitidu související se skleroterapií nebo vzniklou následkem komplikací intravenózní kanyly, nebo kteří měli vysoké riziko krvácení.

Pacienti byli randomizováni k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg jednou denně nebo k podávání placeba po dobu 45 dnů. Léčba byla doplněna elastickými punčochami, analgetickou a/nebo lokální protizánětlivou léčbou NSAID. Následné sledování pokračovalo až do dne 77. Populaci pacientů ve studii tvořily z 64 % ženy, medián věku byl 58 let a 4,4 % pacientů mělo clearance kreatininu < 50 ml/min.

Primární cílový parametr účinnosti, který byl tvořen symptomatickou PE, symptomatickou DVT, symptomatickým rozšířením tromboflebitidy, rekurencí symptomatické tromboflebitidy nebo úmrtím do dne 47, byl výrazně snížen z 5,9 % ve skupině s placebem na 0,9 % ve skupině léčené fondaparinuxem v dávce 2,5 mg (snížení relativního rizika: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % až 91,7 % [p<0,001]). Incidence každé tromboembolické složky primárního cílového parametru byla rovněž významně snížena u pacientů léčených fondaparinuxem a to následovně: symptomatická PE [0 (0 %) vs. 5 (0,3 %) (p=0,031)], symptomatická DVT [3 (0,2 %) vs. 18 (1,2 %); snížení relativního rizika 83,4 % (p<0,001)], rozšíření symptomatické tromboflebitidy [4 (0,3 %) vs. 51 (3,4 %); snížení relativního rizika 92,2 % (p<0,001)], rekurence symptomatické tromboflebitidy [5 (0,3 %) vs. 24 (1,6 %); snížení relativního rizika 79,2 % (p<0,001)].

Výskyt mortality byl nižší a podobný mezi léčebnými skupinami s počtem 2 (0,1%) úmrtí ve skupině s fondaparinuxem oproti 1 (0,1 %) úmrtí ve skupině s placebem.

Účinnost léčby přetrvávala až do dne 77 a byla konzistentní ve všech předdefinovaných podskupinách včetně pacientů s varikózními žilami a pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou distálně od kolene.

Závažné krvácení se v průběhu léčby objevilo u 1 (0,1 %) pacienta léčeného fondaparinuxem a 1 (0,1 %) pacienta ve skupině s placebem. Klinicky významné nezávažné krvácení se objevilo u 5 (0,3 %) pacientů léčených fondaparinuxem a 8 (0,5 %) pacientů ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná C_{max} = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace C_{max} je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu C_{max} a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou: C_{max}(mg/l) – 0,39 (31%), T_{max}(h) – 2,8 (18%) a C_{min}(mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: C_{max}(mg/l) – 0,50 (32%), C_{min}(mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuce
Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ATIII, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Biotransformace
Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro.* Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Eliminace
Eliminační poločas ($t_{½}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti - Použití fondaparinuxu k prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE) nebo k léčbě trombózy povrchových žil nebylo u této populace hodnoceno.

*Starší pacienti-R*enální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedický zákrok byla plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát než u pacientů <65 let.

Poškození ledvin - Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min), u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin.

Pohlaví - Při zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa - Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Tělesná hmotnost - Plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

Poškození jater - Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení C_{max} a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na zvířatech zaměřené na toxický vliv na reprodukci jsou vzhledem k limitované expozici nedostatečné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný brombutylovou nebo chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka se žlutým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka se žlutým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částečky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/005-008
EU/1/02/206/024
EU/1/02/206/025
EU/1/02/206/026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok
Roztok je čirá a bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině (viz bod 5.1).

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) u dospělých pacientů, u kterých není indikována urgentní (<120 minut) invazivní léčba (PCI) (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) u dospělých pacientů, kteří jsou léčeni trombolytiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfúzní terapie.

Léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Pacienti podstupující velký ortopedický nebo břišní výkon
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná pooperačně subkutánní injekcí.

Počáteční dávka by měla být podána 6 hodin po chirurgickém uzavření za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Léčba by měla pokračovat až do snížení rizika tromboembolických příhod, obvykle do propuštění pacienta, nejméně po dobu 5 až 9 dní po operaci. Zkušenost ukazuje, že u pacientů po operaci zlomeniny kyčle riziko VTE přetrvává déle než 9 dnů po operaci. U těchto pacientů má být zváženo použití prodloužené profylaxe fondaparinuxem až na dalších 24 dnů (viz bod 5.1).

U pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací je třeba individuální posouzení
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s interním onemocněním byla klinicky studována délka léčby 6 – 14 dnů (viz bod 5.1).

Léčba nestabilní anginy pectoris/infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI)
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně ve formě subkutánní injekce.
Léčba se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy a v léčbě se pokračuje po dobu maximálně 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve.

Pokud je u pacienta prováděna perkutánní koronární intervence (PCI), měl by být v průběhu PCI podán nefrakcionovaný heparin (UFH) podle běžné klinické praxe, přičemž je třeba vzít v úvahu potenciální riziko krvácení včetně doby od podání poslední dávky fondaparinuxu (viz bod 4.4). Doba opětovného zahájení subkutánního podávání přípravku Arixtra po vyjmutí vodiče by měla být určena na základě klinického posouzení. V pivotní klinické studii s pacienty s UA/NSTEMI nebyla léčba fondaparinuxem zahájena dříve, než za 2 hodiny po vyjmutí vodiče.

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI)
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně. První dávka přípravku Arixtra se podává intravenózně a následující dávky se podávají subkutánní injekcí. Léčba se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy a v léčbě se pokračuje po dobu maximálně 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve.

Pokud je u pacienta prováděna PCI (jiná než primární), měl by být v průběhu PCI podán nefrakcionovaný heparin (UFH) podle běžné klinické praxe, přičemž je třeba vzít v úvahu potenciální riziko krvácení včetně doby od podání poslední dávky fondaparinuxu (viz bod 4.4). Doba opětovného zahájení subkutánního podávání fondaparinuxu po vyjmutí vodiče by měla být určena na základě klinického posouzení. V pivotní klinické studii s pacienty se STEMI nebyla léčba fondaparinuxem zahájena dříve, než za 3 hodiny po vyjmutí vodiče.

- *Pacienti, kteří mají podstoupit rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (CABG)*

U pacientů se STEMI nebo UA/NSTEMI, kteří mají podstoupit rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (CABG), by Arixtra pokud možno neměla být podána v průběhu 24 hodin před operací a léčba by měla být znovu zahájena 48 hodin po operaci.

Léčba tromboflebitidy
Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně. Fondaparinux se podávaná formou podkožní injekce. Pacienti vhodní k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg, musí mít akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidu dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která je potvrzená ultrazvukovým vyšetřením nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy a po vyloučení současné flebotrombózy (hluboké žilní trombózy) nebo tromboflebitidy ve vzdálenosti menší 3 cm od safenofemorální junkce. Léčba má trvat nejméně 30 dnů a nejdéle 45 dnů u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (viz body 4.4 a 5.1). Lékaři by mohli pacientům doporučit, aby si podávali injekci přípravku Arixtra sami. Toto doporučení může lékař učinit pouze tehdy, když posoudí, že jsou pacienti schopni si injekci sami aplikovat a pokud si to samotní pacienti přejí. Lékaři by v takovém případě měli pacientům poskytnout jasné instrukce, jakým způsobem si mají injekci přípravku Arixtra správně aplikovat.

- *Pacienti s tromboflebitidou, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky*

U pacientů s tromboflebitidou, kteří mají podstoupit chirurgický výkon nebo jiné invazivní zákroky, se

fondaparinux nemá podávat (je-li to možné) v průběhu 24 hodin před chirurgickým výkonem. Fondaparinux je možné znovu začít podávat nejdříve 6 hodin po zákroku, za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Zvláštní skupiny pacientů

Prevence VTE po operaci
U pacientů podstupujících operaci vyžaduje podávání první injekce fondaparinuxu u pacientů ≥75 let a/nebo s tělesnou hmotností <50 kg a/nebo s poškozením ledvin s clearance kreatininu mezi 20 až 50 ml/min přísné dodržování načasování.

První dávka fondaparinuxu by neměla být podána dříve než 6 hodin po chirurgickém uzavření. Injekce by neměla být aplikována, pokud nebylo zastaveno krvácení. (Viz bod 4.4).

Poškození ledvin:
- *Profylaxe VTE* - Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu >50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.

- *Léčba UA/NSTEMI a STEMI* – Fondaparinux by neměl být podáván pacientům s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu >20 ml/min není nutná žádná úprava dávkování.

- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu >50 ml/min) není nutné žádné snížení dávky. Bezpečnost a účinnost dávky 1,5 mg nebyla dosud hodnocena (viz bod 4.4).

Poškození jater
- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace - Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Nízká tělesná hmotnost
- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Eliminace fondaparinuxu se při nízké tělesné hmotnosti snižuje. Fondaparinux by měl být u pacientů s nízkou tělesnou hmotností podáván s opatrností (viz bod 4.4).
- *Léčba tromboflebitidy* - Bezpečnost a účinnost fondaparinuxu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg nebyla dosud hodnocena, proto se podávání fondaparinuxu těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

Způsob podání
- *Subkutánní podání*

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

- *Intravenózní podání (pouze první dávka u pacientů se STEMI)*
  Intravenózně se přípravek podává existující intravenózní linkou buď přímo nebo za použití nízkoobjemových minivaků (25 nebo 50 ml) s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného. Aby se při použití předplněných injekčních stříkaček zabránilo ztrátám léčivého přípravku, nevytlačujte vzduchovou bublinu ze stříkačky před podáním injekce. Po podání injekce je třeba intravenózní katetr dostatečně propláchnout fyziologickým roztokem, aby se zajistilo, že byl podán celý objem léčivého přípravku. Při podávání minivakem by infúze měla být aplikována během 1 až 2 minut.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu <20 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux nesmí být podáván intramuskulárně.

Krvácení
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm^3), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Při podávání v indikaci prevence VTE, by látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protidestičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Při léčbě UA/NSTEMI a STEMI by fondaparinux měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími látkami zvyšujícími riziko krvácení (jako jsou inhibitory GPIIb/IIIa nebo trombolytika).

Léčba tromboflebitidy - Fondaparinux je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení.

PCI a riziko trombu vodícího katetru
U pacientů se STEMI podstupujícími primární PCI se podání fondaparinuxu před a v průběhu PCI nedoporučuje. Podobně u pacientů s UA/NSTEMI, kteří jsou v život ohrožujícím stavu vyžadujícím urgentní revaskularizaci, se podání fondaparinuxu před a v průběhu PCI nedoporučuje. Jedná se o pacienty s refrakterní nebo rekurentní anginou pectoris spojenou s dynamickou odchylkou úseku ST,

se srdečním selháním, s život ohrožujícími arytmiemi nebo s hemodynamickou nestabilitou.

U pacientů s UA/NSTEMI a STEMI podstupujících PCI (jinou než primární) se podávání fondaparinuxu jako samotného antikoagulancia nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika vzniku trombu ve vodícím katetru (viz klinické studie v bodě 5.1). Proto by měl být v průběhu PCI (jiné než primární) podáván UFH jako podpůrná léčba podle běžné klinické praxe (viz dávkování v bodě 4.2).

Pacienti s tromboflebitidou
Před zahájením léčby fondaparinuxem je třeba potvrdit, že tromboflebitida je od safenofemorální junkce vzdálená více než 3 cm. Zároveň je třeba vyloučit současnou flebotrombózu pomocí kompresní ultrasonografie nebo jinými objektivními vyšetřovacími metodami. Zatím nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg u pacientů s tromboflebitidou a současnou flebotrombózou nebo u pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou blíže než 3 cm od safenofemorální junkce (viz body 4.2 a 5.1).

Bezpečnosti a účinnost fondaparinuxu v dávce 2,5 mg nebyla zatím hodnocena u následujících skupin pacientů: pacienti s tromboflebitidou po skleroterapii nebo způsobenou následkem komplikací intravenózní kanyly, pacienti s anamnézou tromboflebitidy v průběhu posledních 3 měsíců, pacienti s anamnézou žilní tromboembolické příhody v průběhu posledních 6 měsíců nebo pacienti s aktivním nádorovým onemocněním (viz body 4.2 a 5.1).

Míšní/Epidurální anestézie
U pacientů podstupujících velký ortopedický výkon nelze při současném užití fondaparinuxu a míšní/epidurální anestézie nebo míšní punkce vyloučit míšní/epidurální nebo spinální hematomy, které mohou vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto vzácných příhod může být vyšší při pooperačním dlouhodobějším užití epidurálních katetrů nebo současném užití jiných léčiv ovlivňujících hemostázu.

Starší pacienti
U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost
- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Vylučování fondaparinuxu se snižuje s hmotností. U těchto pacientů by fondaparinux měl být podáván s opatrností (viz bod 4.2).

- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou žádné dostupné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Poškození ledvin
Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami.
- *Profylaxe VTE* - U pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min existuje zvýšené riziko krvácení a VTE a léčba by měla být podávána s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min.
- *Léčba UA/NSTEMI a STEMI* - Pro léčbu UA/NSTEMI a STEMI existují pouze omezené klinické údaje o použití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg jedenkrát denně u pacientů s clearance kreatininu mezi 20 a 30 ml/min. Proto by o tom, zda prospěch léčby převáží možná rizika, měl rozhodnout lékař (viz body 4.2 a 4.3).
- *Léčba tromboflebitidy* - Fondaparinux se nesmí užívat u pacientů s clearance kreatininu <20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min je třeba dávku snížit na 1,5 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost dávky

1,5 mg nebyla zatím hodnocena.

Těžké poškození jater

- *Prevence VTE a léčba UA/NSTEMI a STEMI* - Není nutná úprava dávkování fondaparinuxu. Podávání fondaparinuxu by však mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).
- *Léčba tromboflebitidy* - Zatím nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se užití fondaparinuxu k léčbě tromboflebitidy u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí, proto se fondaparinux k léčbě tromboflebitidy u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)
Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.

Alergie na latex
Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky může obsahovat suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemorhagií (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia (warfarin), inhibitory destiček (kyselina acetylsalycilová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňují. Dávka fondaparinuxu (10 mg) v interakčních studiích byla vyšší než doporučená dávka pro současné indikace. Fondaparinux neovlivňuje INR aktivitu warfarinu, ani krvácivost při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Následující léčba jinými antikoagulancii
Jestliže bude zahájena následující léčba s heparinem nebo LMWH, první injekce by měla být zpravidla podána jeden den po poslední injekci fondaparinuxu.

Jestliže je žádoucí následující léčba antagonisty vitamínu K, v léčbě s fondaparinuxem by se mělo pokračovat, dokud nebude dosaženo cílových hodnot INR.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení
Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

Fertilita
Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení) a anémie. Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu 2,5 mg byla hodnocena u:
- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle léčených po 3 týdny následující po 1 týdnu iniciální profylaxe
- 1407 pacientů podstupujících břišní operaci léčených nejvýše 9 dnů
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů
- 10 057 pacientů léčených pro UA nebo NSTEMI ACS
- 6 036 pacientů léčených pro STEMI ACS

Pro indikaci prevence VTE jsou nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté ≥1/10; časté: ≥1/100 až <1/10; méně časté: ≥1/1000 až <1/100; vzácné: ≥1/10 000 až <1 000; velmi vzácné <1/10 000) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti. Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu.

Klasifikace orgánových systémů dle MedDRA	**Nežádoucí účinky u pacientů podstupujících velký ortopedický výkon na dolních končetinách a/nebo břišní operaci**	**Nežádoucí účinky u pacientů s interním onemocněním**
Infekce a infestace	*Vzácné:* pooperační infekce v ráně	
Poruchy krve a lymfatického systému	*Časté:* pooperační krvácení, anémie *Méně časté*: krvácení (epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemoptýza, hematurie, hematom), trombocytopenie, purpura, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy	*Časté:* krvácení (hematom, hematurie, hemoptýza, krvácení z dásní) *Méně časté:* anémie
Poruchy imunitního systému	*Vzácné:* alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)	*Vzácné:* alergická reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)
Poruchy metabolismu a výživy	*Vzácné:* hypokalémie	
Poruchy nervového systému	*Vzácné*: úzkost, somnolence, vertigo, závratě, bolest hlavy, zmatenost	
Cévní poruchy	*Vzácné*: hypotenze	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	*Vzácné:* dušnost, kašel	*Méně časté*: dušnost
Gastrointestinální poruchy	*Méně časté:* nauzea, zvracení, *Vzácné:* bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem	
Poruchy jater a žlučových cest	*Méně časté*: zvýšení jaterních enzymů, poruchy jaterních funkcí *Vzácné:* bilirubinémie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Méně časté:* vyrážka, svědění	*Méně časté*: vyrážka, svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Méně časté*: otok, periferní otok, horečka, sekrece z ran *Vzácné:* bolest na hrudi, únava, návaly horka, bolest dolních končetin, genitální otok, zrudnutí kůže, synkopa	*Méně časté*: bolest na hrudi

V jiných studiích nebo v rámci zkušeností po uvedení na trh byly vzácně popsány případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení.

Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Krvácení bylo často hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů s UA/NSTEMI a STEMI. Incidence velkého krvácení, které se objevilo do 9. dne včetně, činila ve fázi III studií s UA/NSTEMI 2,1 % (fondaparinux) oproti 4,1 % (enoxaparin). Incidence závažné hemoragie dle modifikovaných TIMI kritérií, která se objevila do 9. dne včetně, činila ve fázi III studií se STEMI 1,1 % (fondaparinux) oproti 1,4 % (kontrolní přípravek [UFH/placebo]).

Ve fázi III studií s UA/NSTEMI byly kromě krvácení nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými nejméně u 1 % pacientů užívajících fondaparinux) bolest hlavy, bolest na hrudi a fibrilace síní.

Ve fázi III studií u pacientů se STEMI byly kromě krvácení nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými nejméně u 1 % pacientů léčených fondaparinuxem) fibrilace síní, pyrexie, bolest na hrudi, bolest hlavy, komorová tachykardie, zvracení a hypotenze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné antidotum pro fondaparinux není známo.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (ATIII) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na ATIII fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa ATIII. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávce 2,5 mg fondaparinux neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT).Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

Klinické studie

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedické operace dolních končetin léčených nejvýše 9 dnů: klinický program fondaparinuxu byl navržen tak, aby prokázal účinnost fondaparinuxu v prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), tj. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. operace zlomeniny kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Více než 8 000 pacientů (fraktura kyčle – 1 711, náhrada kyčelního kloubu – 5 829, závažnější operace kolena – 1 367) bylo zařazeno v kontrolovaných klinických studiích fází II a III. Fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 6-8 hod. po operaci byla srovnávána s enoxaparinem 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod. před operací, nebo 30 mg dvakrát denně se začátkem podávání 12-24 hod. po operaci.

Ve společné analýze těchto studií byla předepsaná doporučená dávka fondaparinuxu proti enoxaparinu spojena se signifikantním poklesem (54% - [95% CI, 44%; 63%]) v počtu VTE vyhodnocených 11 dnů po operaci, nezávisle na typu provedené operace. Většina hlavních cílových parametrů příhod byla diagnostikována pomocí předem naplánované venografie a spočívala hlavně v distální DVT, avšak incidence proximální DVT byla také signifikantně redukována. Incidence symptomatické VTE, zahrnující PE, se v rámci jednotlivých skupin signifikantně nelišila.

Ve studiích proti enoxaparinu 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hodin před operací bylo pozorováno větší krvácení u 2,8% pacientů léčených fondaparinuxem v doporučené dávce, a u 2,6% s enoxaparinem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle léčených nejvýše 24 dnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe:
V randomizované dvojitě zaslepené studii bylo léčeno 737 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně po 7 +/- 1 dnů následujících po operaci fraktury kyčle. Na konci tohoto období 656 pacientů náhodně dostávalo fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebo po dalších 21 +/- 2 dnů. Fondaparinux způsobil významnou redukci v celkovém počtu VTE ve srovnání s placebem [3 pacienti (1,4%) proti 77 pacientům (35%)]. Většina (70/80) ze zaznamenaných VTE příhod byly venograficky prokázané nesymptomatické případy DVT. Fondaparinux také způsobil signifikantní redukci v počtu symptomatických VTE (DVT a/nebo PE) [1 (0,3%) proti 9 (2,7%) pacientům] včetně popsaných dvou

smrtelných PE ve skupině s placebem. Závažné krvácení, vždy v místě operace, a žádné smrtelné bylo pozorováno u 8 pacientů (2,4%) léčených fondaparinuxem 2,5 mg ve srovnání s 2 (0,6%) s placebem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině: Ve dvojitě zaslepené klinické studii bylo 2927 pacientů randomizováno do skupiny dostávající fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo do skupiny dostávající dalteparin 5000 IU jedenkrát denně, s jednou předoperační injekcí o dávce 2500 IU a první pooperační injekcí o dávce 2500 IU, po dobu 7 ± 2 dny. Hlavními operačními místy byla oblast kolorektální, gastrická, hepatální, cholecystektomie a další operace žlučových cest. Šedesát devět procent pacientů podstoupilo operační zákrok pro zhoubný nádor. Pacienti podstupující urologickou operaci (kromě operace ledvin) nebo gynekologickou operaci, laparoskopický zákrok nebo cévní operaci nebyli do studie začleněni.

V této studii byla incidence celkové VTE 4,6 % (47/1027) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 6,1 % (62/1021) ve skupině dostávající dalteparin: snížení míry pravděpodobnosti [95 % CI] = - 25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Rozdíl v četnosti celkové VTE mezi léčenými skupinami, který nebyl statisticky významný, byl dán zejména redukcí asymptomatické distální DVT. Incidence symptomatické DVT byla u obou skupin podobná: 6 pacientů (0,4 %) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 5 pacientům (0,3 %) ve skupině dostávající dalteparin. V rozsáhlé podskupině pacientů podstupujících operaci zhoubného nádoru (69 % pacientů v souboru) byla četnost VTE 4,7 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 7,7 % ve skupině dostávající dalteparin.

Velké krvácení bylo zaznamenáno u 3,4 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,4 % pacientů užívajících dalteparin.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací kvůli omezené pohyblivosti během akutních onemocnění: V randomizované dvojitě zaslepené studii bylo léčeno 839 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebem po dobu 6 – 14 dnů. V této studii byli zahrnuti akutně nemocní pacienti ve věku ≥60 let, u kterých se předpokládá klid na lůžku po dobu minimálně 4 dnů, a dále pacienti hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání NYHA třídy IIII/IV a/nebo akutní respirační onemocnění a/nebo akutní infekční nebo zánětlivé onemocnění. Fondaparinux signifikantně snížil celkový poměr VTE ve srovnání s placebem [18 pacientů (5,6 %) proti 34 pacientům (10,5 %)]. Většina příhod byly asymptomatické distální DVT. Fondaparinux také signifikantně snížil počet fatálních PE [0 pacientů (0,0 %) proti 5 pacientům (1,2 %)]. Závažnější krvácení bylo pozorováno u 1 pacienta (0,2 %) v každé skupině.

Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI)
Studie OASIS 5 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie hodnotící non-inferioritu fondaparinuxu v dávce 2,5 mg podávané subkutánně jedenkrát denně v porovnání s enoxaparinem 1 mg/kg podávaným subkutánně 2x denně u přibližně 20 000 pacientů s UA/NSTEMI. Všem pacientům byla poskytnuta standardní lékařská péče ke zvládnutí UA/NSTEMI, u 34 % pacientů byla provedena PCI a 9 % pacientů podstoupilo CABG. Průměrná délka léčby byla 5,5 dne ve skupině léčené fondaparinuxem a 5,2 dny ve skupině léčené enoxaparinem. Pokud byla prováděna PCI, dostávali pacienti jako doplňkovou léčbu buď fondaparinux intravenózně (pacienti léčení fondaparinuxem) nebo UFH intravenózně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti (pacienti léčení enoxaparinem), v závislosti na době poslední subkutánní dávky a plánovaném použití inhibitorů GP IIb/IIIa. Průměrný věk pacientů byl 67 let a přibližně 60 % pacientů bylo nejméně ve věku 65 let. Přibližně 40 % pacientů mělo mírné renální poškození (clearance kreatininu ≥ 50 až < 80 ml/min) a přibližně 17 % pacientů mělo středně závažné renální poškození (clearance kreatininu ≥ 30 až < 50 ml/min).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ukazatel složený z úmrtí, infarktu myokardu (IM) a refrakterní ischémie (RI) v průběhu 9 dnů od randomizace. Ve skupině pacientů užívajících fondaparinux došlo k hodnocené příhodě k 9. dni u 5,8 % pacientů v porovnání s 5,7 % pacientů ve skupině užívající enoxaparin (poměr rizik 1,01; 95% IS; 0,90; 1,13; jednostranná p-hodnota non-

inferiority = 0,003).

K 30. dni byla incidence mortality z jakýchkoli příčin významně snížena z 3,5 % zaznamenaných u enoxaparinu na 2,9 % zaznamenaných u fondaparinuxu (poměr rizik 0,83; 95 % IS; 0,71; 0,97; p = 0,02). V incidence IM a RI nebyl ve skupině užívající fondaparinux a ve skupině užívající enoxaparin zaznamenán statisticky významný rozdíl.

V den 9 byla incidence velkého krvácení 2,1 % pro fondaparinux a 4,1 % pro enoxaparin (poměr rizik 0,52; 95% IS; 0,44; 0,61; p < 0,001).

Zjištěná účinnost a incidence velkého krvácení byly konzistentní pro různé předem specifikované podskupiny pacientů, jako jsou staří pacienti, pacienti s renálním poškozením a také pacienti současně užívající antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, thienopyridiny nebo inhibitory GP IIb/IIIa).

V podskupině pacientů léčených fondaparinuxem nebo enoxaparinem, kteří podstoupili PCI, bylo hlášeno úmrtí/IM/RI v průběhu 9 dnů od randomizace u 8,8 % pacientů léčených fondaparinuxem a u 8,2 % pacientů léčených enoxaparinem (poměr rizik 1,08; 95 % IS, 0,92; 1,27). V této podskupině byla incidence velkého krvácení 9. den 2,2 % ve skupině pacientů užívajících fondaparinux a 5,0 % ve skupině pacientů užívajících enoxaparin (poměr rizik 0,43; 95 % IS, 0,33; 0,57). U pacientů podstupujících PCI byla incidence vzniku trombu ve vodícím katetru související s léčbou 1 % u pacientů léčených fondaparinuxem oproti 0,3 % u pacientů léčených enoxaparinem

Přidání nízké vs. standardní dávky UFH k léčbě fondaparinuxem u pacientů s nestabilní anginou pectoris (UA) nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI) u pacientů podstupujících PCI

Ve studii s 3235 pacienty s vysokým rizikem UA/NSTEMI s plánovanou angiografií léčenými fondaparinuxem v otevřeném režimu (OASIS 8/FUTURA), bylo 2026 pacientů, u nichž byla indikována PCI, randomizováno do dvou skupin s dvojitě zaslepeným režimem podávání UFH jako podpůrné léčby. Všichni zařazení pacienti dostávali 2,5 mg fondaparinuxu subkutánně jednou denně po dobu až 8 dnů nebo do propuštění z nemocnice. Randomizovaní pacienti dostávali UFH buď v režimu „nízké dávky“ (50 U/kg bez ohledu na plánované podání GPIIb/IIIa; bez úpravy podle ACT) nebo „standardní dávky“ (bez podání GPIIb/IIIa: 85 U/kg, s úpravou dávky podle ACT; při plánovaném podání GPIIb/IIIa: 60 U/kg, s úpravou dávky podle ACT) bezprostředně před zahájením PCI.

Výchozí charakteristiky a trvání léčby fondaparinuxem byly srovnatelné v obou skupinách léčených UFH. U pacientů randomizovaných do skupiny se „standardní dávkou UFH“ byl medián dávky UFH 85 U/kg, u skupiny s „nízkou dávkou UFH“ byl medián dávky UFH 50 U/kg.

Primární výsledek se skládal z periprocedurálního PCI (peri-PCI, definováno jako čas od randomizace až do 48 hodin po PCI) velkého nebo malého krvácení, nebo velkých komplikací v místě žilního přístupu.

Výsledky	Incidence		Poměr rizik[1] (95%CI)	p-hodnota
	Nízká dávka UFH N = 1024	Standardní dávka UFH N = 1002		
Primární Peri-PCI velké nebo malé krvácení, nebo velké komplikace v místě žilního přístupu	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundární Peri-PCI velké krvácení	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Peri-PCI male krvácení	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Velké komplikace v místě žilního přístupu	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Peri-PCI velké krvácení nebo úmrtí, IM nebo TVR 30. den	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Úmrtí, IM nebo TVR 30. den	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Poměr rizik: nízká dávka/standardní dávka
Vysvětlivky: IM – infarkt myokardu. TVR – revaskularizace postižené cévy

Incidence trombu ve vodícím katetru související s léčbou v průběhu PCI byla 0,1 % (1/1002) u pacientů randomizovaných do skupiny se „standardní dávkou“ UFH a 0,5 % (5/1024) u pacientů randomizovaných do skupiny s „nízkou dávkou“ UFH.
U čtyř nerandomizovaných pacientů (0,3 %) došlo ke vzniku trombu v katetru v průběhu diagnostické koronární angiografie. U dvanácti zařazených pacientů (0,37 %) došlo ke vzniku trombu v arteriálním pouzdře, z toho bylo 7 případů hlášeno v průběhu angiografie a 5 v průběhu PCI.

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI)
Studie OASIS 6 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost fondaparinuxu v dávce 2,5 mg jedenkrát denně ve srovnání s běžnou péčí (placebo (47 %) nebo UFH (53 %) u přibližně 12 000 pacientů se STEMI. Všem pacientům byla poskytnuta standardní lékařská péče ke zvládnutí STEMI, včetně primární PCI (31 %), podávání trombolytik (45 %) nebo bez reperfúzní léčby (24 %). Ve skupině pacientů, kteří byli léčeni trombolytiky, dostávalo 84 % pacientů fibrin-nespecifická trombolytika (zejména streptokinázu). Průměrná délka léčby fondaparinuxem byla 6,2 dní. Průměrný věk pacientů byl 61 let a přibližně 40 % pacientů bylo nejméně ve věku 65 let. Přibližně 40 % pacientů mělo mírné renální poškození (clearance kreatininu ≥50 až <80 ml/min) a přibližně 14 % pacientů mělo středně závažné renální poškození (clearance kreatininu ≥30 až <50 ml/min).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ukazatel složený z úmrtí a opakovaného infarktu myokardu (re-IM) v průběhu 30 dnů od randomizace. Incidence úmrtí/re-IM k 30. dni byla významně snížena z 11,1 % v kontrolní skupině na 9,7 % ve skupině pacientů užívajících fondaparinux (poměr rizik 0,86; 95% IS; 0,77; 0,96; p= 0,008). V předem určené skupině, kde byl porovnáván fondaparinux s placebem (tj. pacienti léčení fibrin-nespecifickými trombolytiky (77,3 %), bez reperfúzní terapie (22 %), pacienti léčení fibrin-specifickými trombolytiky (0,3 %), pacienti podstupující primární PCI (0,4 %) byla incidence úmrtí/re-IM k 30. dni významně snížena ze 14,0 % ve skupině dostávající placebo na 11,3 % (poměr rizik 0,80; 95 % IS, 0,69, 0,93, p = 0,003). V předem určené skupině, kde byl porovnáván fondaparinux s UFH (pacienti, kteří podstoupili primární PCI (58,5 %), pacienti léčení fibrin-specifickými trombolytiky (13 %), pacienti léčení fibrin-nespecifickými trombolytiky (2,6 %) a pacienti bez reperfúzní terapie (25,9 %) nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi účinkem fondaparinuxu a UFH na incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni: incidence 8,3 % pro fondaparinux a 8,7 % pro UFH (poměr rizik 0,94; 95 % IS, 0,79, 1,11 p = 0,460). Nicméně v této skupině došlo u pacientů, kteří dostávali trombolytika nebo u pacientů bez reperfúze (tj. u pacientů, kteří nepodstoupili primární

PCI) ke statisticky významnému snížení incidence úmrtí/re-IM k 30. dni ze 14,3 % u pacientů užívajících UFH na 11,5% u pacientů užívajících fondaparinux (poměr rizik 0,79; 95 % IS, 0,64, 0,98, p = 0,03).

Došlo též k významnému snížení incidence mortality z jakýchkoli příčin k 30. dni z 8,9 % v kontrolní skupině na 7,8 % ve skupině užívající fondaparinux (poměr rizik 0,87; 95% IS, 0,77; 0,98, p = 0,02). Rozdíl v incidenci mortality byl statisticky významný ve skupině 1 (komparátorem bylo placebo), nikoli však ve skupině 2 (komparátorem byl UFH). Příznivé ovlivnění mortality zaznamenané ve skupině dostávající fondaparinux, přetrvávalo až do konce následného sledování ve dni 180.

U pacientů, kteří byli léčeni trombolytiky, snižoval fondaparinux významně incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni ze 13,6 % u kontrolní skupiny na 10,9 % (poměr rizik 0,79, 95% IS, 0,68; 0,93, p=0,003). U pacientů, u kterých zpočátku nebyla provedena reperfúze, byla incidence úmrtí/re-IM k 30. dni signifikantně snížena z 15 % v kontrolní skupině na 12,1 % ve skupině dostávající fondaparinux (poměr rizik 0,79; 95 % IS, 0,65; 0,97, p = 0,023). U pacientů, kteří podstoupili primární PCI, nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl v incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni [6,0 % ve skupině užívající fondaparinux oproti 4,8 % v kontrolní skupině; poměr rizik 1,26; 95 % IS, 0,96, 1,66].

Do 9. dne bylo u 1,1 % pacientů léčených fondaparinuxem a u 1,4 % pacientů kontrolní skupiny zaznamenáno závažné krvácení. U pacientů, kteří dostávali trombolytika, se závažné krvácení objevilo u 1,3 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,0 % pacientů kontrolní skupiny. U pacientů, u kterých nebyla zpočátku provedena reperfúze, byla incidence závažného krvácení 1,2 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 1,5 % v kontrolní skupině. U pacientů podstupujících primární PCI byla incidence velkého krvácení 1,0 % ve skupině užívající fondaparinux a 0,4 % v kontrolní skupině.

U pacientů podstupujících primární PCI byla incidence trombu vodícího katetru související s léčbou 1,2 % ve skupině s fondaparinuxem oproti 0 % v kontrolní skupině.

Zjištěná účinnost a incidence velkého krvácení byly konzistentní pro různé předem specifikované podskupiny pacientů, jako jsou staří pacienti, pacienti s renálním poškozením a také pacienti současně užívající antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, thienopyridiny).

Léčba pacientů s akutní, symptomatickou, spontánní tromboflebitidou bez současné flebotrombózy (DVT)
Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (CALISTO) zahrnovala 3002 pacientů s akutní, symptomatickou, izolovanou, spontánní tromboflebitidou dolních končetin v délce alespoň 5 cm, která byla potvrzená kompresní ultrasonografií. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří měli současnou DVT nebo tromboflebitidu lokalizovanou ve vzdálenosti kratší než 3 cm od safenofemorální juknce. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří měli těžkou poruchu jaterních funkcí, těžkou poruchu renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min), nízkou tělesnou hmotnost (< 50 kg), aktivní nádorové onemocnění, symptomatickou plicní embolii, kteří v nedávné době prodělali DVT/PE (před <6 měsíci) nebo tromboflebitidu (před < 90 dny), měli tromboflebitidu související se skleroterapií nebo vzniklou následkem komplikací intravenózní kanyly, nebo kteří měli vysoké riziko krvácení.

Pacienti byli randomizováni k léčbě fondaparinuxem v dávce 2,5 mg jednou denně nebo k podávání placeba po dobu 45 dnů. Léčba byla doplněna elastickými punčochami, analgetickou a/nebo lokální protizánětlivou léčbou NSAID. Následné sledování pokračovalo až do dne 77. Populaci pacientů ve studii tvořily z 64 % ženy, medián věku byl 58 let a 4,4 % pacientů mělo clearance kreatininu <50 ml/min.

Primární cílový parametr účinnosti, který byl tvořen symptomatickou PE, symptomatickou DVT, symptomatickým rozšířením tromboflebitidy, rekurencí symptomatické tromboflebitidy nebo úmrtím do dne 47, byl výrazně snížen z 5,9 % ve skupině s placebem na 0,9 % ve skupině léčené fondaparinuxem v dávce 2,5 mg (snížení relativního rizika: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % až 91,7 % [p<0,001]). Incidence každé tromboembolické složky primárního cílového parametru byla rovněž

významně snížena u pacientů léčených fondaparinuxem a to následovně: symptomatická PE [0 (0 %) vs, 5 (0,3 %) (p=0,031)], symptomatická DVT [3 (0,2 %) vs, 18 (1,2 %); snížení relativního rizika 83,4 % (p<0,001)], rozšíření symptomatické tromboflebitidy [4 (0,3 %) vs, 51 (3,4 %); snížení relativního rizika 92,2 % (p<0,001)], rekurence symptomatické tromboflebitidy [5 (0,3 %) vs, 24 (1,6 %); snížení relativního rizika 79,2 % (p<0,001)].

Výskyt mortality byl nižší a podobný mezi léčebnými skupinami s počtem 2 (0,1%) úmrtí ve skupině s fondaparinuxem oproti 1 (0,1 %) úmrtí ve skupině s placebem.

Účinnost léčby přetrvávala až do dne 77 a byla konzistentní ve všech předdefinovaných podskupinách včetně pacientů s varikózními žilami a pacientů s tromboflebitidou lokalizovanou distálně od kolene.

Závažné krvácení se v průběhu léčby objevilo u 1 (0,1 %) pacienta léčeného fondaparinuxem a 1 (0,1 %) pacienta ve skupině s placebem. Klinicky významné nezávažné krvácení se objevilo u 5 (0,3 %) pacientů léčených fondaparinuxem a 8 (0,5 %) pacientů ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100 %). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná C_{max} = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace C_{max} je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při subkutánním podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu C_{max} a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:
C_{max}(mg/l) – 0,39 (31%), T_{max}(h) – 2,8 (18%) a C_{min}(mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: C_{max}(mg/l) – 0,50 (32%), C_{min}(mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuce
Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů).
In vitro se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).
Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ATIII, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Biotransformace
*A*čkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro.* Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Eliminace
Eliminační poločas ($t_{½}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77 % ledvinami v nezměněné podobě.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti - Použití fondaparinuxu k prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), k léčbě trombózy povrchových žil nebo akutního koronárního syndromu (ACS) nebylo u této populace hodnoceno.

Starší pacienti - Renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedický zákrok byla plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát než u pacientů <65 let.

Poškození ledvin - Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min), u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin.

Pohlaví - Při zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa - Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Tělesná hmotnost - Plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

Poškození jater - Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení C_{max} a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na zvířatech zaměřené na toxický vliv na reprodukci jsou vzhledem k limitované expozici nedostatečné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Pokud je sodná sůl fondaparinuxu přidávána k 0,9% roztoku chloridu sodného v minivaku, je nejvhodnější podat roztok okamžitě, ale roztok může být též uchováván při pokojové teplotě po dobu maximálně 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný brombutylovou nebo chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s modrým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s modrým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.
Intravenózně se přípravek podává existující linkou buď přímo nebo za použití nízkoobjemových minivaků (25 nebo 50 ml) s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částečky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/001-004
EU/1/02/206/021
EU/1/02/206/022
EU/1/02/206/023

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fondaparinuxum natricum 5 mg v 0,4 ml roztoku pro injekce.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Roztok je čirá a bezbarvá až nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embolie (PE) u dospělých pacientů, s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥50, ≤100 kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulancii by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů ≥75 let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (Viz bod 4.4).

Poškození ledvin
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4).

Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (> 100 kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3).

Poškození jater
U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou Arixtrou u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

Krvácení
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm^3), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před <3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protidestičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie
U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

Starší pacienti
U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku <65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0%, 4,5% a 6,5%. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5%, 3,6% a 8,3%, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5%, 6,6% a 7,4%. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost
Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností <50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

Poškození ledvin
Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) a 14,5% (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) a 11,1% (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) a 10,7% (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měla by být užívána s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

Těžké poškození jater
Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)
Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.
Alergie na latex
Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulancia

(warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici**.** Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení
Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

Fertilita
Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení). Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly krvácivé komplikace (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté ≥1/10; časté: ≥1/100 až <1/10; méně časté: ≥1/1000 až <1/100; vzácné: ≥1/10 000 až <1 000, velmi vzácné <1/10 000) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti

Systémově-orgánová klasifikace dle MedDRA	**Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro žilní tromboembolismus[1]**
Poruchy krve a lymfatického systému	*Časté:* krvácení (gastrointestinální, hematurie, hematom, epistaxe, hemoptýza, utero-vaginální krvácení, hemartróza, oční, purpura, modřiny) *Méně časté*: anémie, trombocytopenie Vzácné: jiné krvácení (jaterní, retroperitoneální, nitrolební/nitromozkové), trombocytémie
Poruchy imunitního systému	*Vzácné:* alergické reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)
Poruchy metabolismu a výživy	*Vzácné:* zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) [2]
Poruchy nervového systému	*Méně časté:* bolest hlavy *Vzácné:* závratě
Gastrointestinální poruchy	*Méně časté:* nauzea, zvracení *Vzácné:* bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	*Méně časté*: abnormální jaterní funkce, zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Vzácné*: erytematózní vyrážka, svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Méně časté*: bolest, otok *Vzácné*: reakce v místě injekce

(1) ojedinělé nežádoucí účinky nebyly zvažovány, s výjimkou medicínsky relevantních.
(2) Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

V rámci zkušeností po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy gastritidy, zácpy, průjmu a bilirubinemie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.
Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

Léčba hluboké žilní trombózy
V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥50 kg, ≤100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistou vitaminu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9% a 4,1% resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1% pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2% pacientů s enoxaparinem.

Léčba plicní embolie
Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčeni nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg)

s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocené účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8 % k 5 %, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3 % pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1 % pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

Pilotní studie stanovující dávku a farmakokinetická studie s fondaparinuxem u dětí s hlubokou žilní trombózou
V otevřené studii byl 24 pediatrickým pacientům (n=10, ve věku 1 až ≤ 5 let, s hmotností v rozsahu 8 – 20 kg; n=7, ve věku 6 až ≤ 12 let, s hmotností v rozsahu 17 – 47 kg a n=7, ve věku 13 až ≤ 18 let, s hmotností v rozsahu 47 – 130 kg), u kterých byla při zařazení do studie diagnostikována hluboká žilní trombóza, podáván fondaparinux. Většina pacientů byli Hispánci (67 %) a 58 % bylo mužského pohlaví. Fondaparinux byl podáván v úvodní dávce 0,1 mg/kg subkutánně jednou denně a dávka byla upravena tak, aby bylo po 4 hodinách dosaženo maximální koncentrace sodné soli fondaparinuxu 0,5 až 1 mg/l. Medián doby trvání léčby byl v této studii 3,5 dne. U většiny pacientů (88 %) bylo dosaženo cílové koncentrace fondaparinuxu 4 hodiny po podání první dávky fondaparinuxu.
U dvou pacientů bylo během studie hlášeno krvácení. U jednoho pacienta došlo 5. den léčby k rozvoji hypertenzní encefalopatie doprovázené intrakraniálním krvácením, což vedlo k ukončení podávání fondaparinuxu. U dalšího pacienta bylo 5. den léčby hlášeno menší gastrointestinální krvácení, kvůli kterému byla léčba fondaparinuxem dočasně přerušena. Z této nekontrolované studie nelze učinit žádné závěry ohledně klinické účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

Absorpce
Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná C_{max} = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace C_{max} je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu C_{max} a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou: C_{max}(mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max}(h) – 2,8 (18 %) a C_{min}(mg/l) – 0,14 (56 %). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: C_{max}(mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min}(mg/l) – 0,19 (58 %).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 -100 kg

včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4(8%) a C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0.97 a 1,92 pro C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pro C_{min} (mg/l).

Distribuce
Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).
Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Biotransformace
Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro.* Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Eliminace
Eliminační poločas ($t_{½}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti - K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se pediatrických pacientů (viz bod 5.1).

Starší pacienti - renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů < 65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Poškození ledvin - ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Tělesná hmotnost - plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

Pohlaví - po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa - Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Poškození jater - Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení C_{max} a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra 5mg/0,4 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách. Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s oranžovým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s oranžovým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částečky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/009-011, 018
EU/1/02/206/027
EU/1/02/206/028
EU/1/02/206/033

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fondaparinuxum natricum 7,5 mg v 0,6 ml roztoku pro injekce.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Roztok je čirá a bezbarvá až nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embolie (PE) u dospělých pacientů, s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥50, ≤ 100 kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulancii by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti- Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů ≥75 let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (Viz bod 4.4).

Poškození ledvin
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4). Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (> 100 kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).
Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3).

Poškození jater
U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou Arixtrou u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

Krvácení
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm^3), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před <3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protidestičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie
U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

Starší pacienti
U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně

snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku <65 let, 65-75 let a >75 let byl 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podávána s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost
Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností <50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz body 4.2 a 5.2).

Poškození ledvin
Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měla by být užívána s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (Viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance Kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

Těžké poškození jater
Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)
Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.
Alergie na latex
Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulancia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici**.** Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení
Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

Fertilita
Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení). Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly krvácivé komplikace (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté ≥1/10; časté: ≥1/100 až <1/10; méně časté: ≥1/1000 až <1/100; vzácné: ≥1/10 000 až <1 000, velmi vzácné <1/10 000) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti

Systémově-orgánová klasifikace dle MedDRA	**Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro žilní tromboembolismus[1]**
Poruchy krve a lymfatického systému	*Časté:* krvácení (gastrointestinální, hematurie, hematom, epistaxe, hemoptýza, utero-vaginální krvácení, hemartróza, oční, purpura, modřiny) *Méně časté*: anémie, trombocytopenie Vzácné: jiné krvácení (jaterní, retroperitoneální, nitrolební/nitromozkové), trombocytémie
Poruchy imunitního systému	*Vzácné:* alergické reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)
Poruchy metabolismu a výživy	*Vzácné:* zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) [2]
Poruchy nervového systému	*Méně časté:* bolest hlavy *Vzácné:* závratě
Gastrointestinální poruchy	*Méně časté:* nauzea, zvracení *Vzácné:* bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	*Méně časté*: abnormální jaterní testy, zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Vzácné*: erytematózní vyrážka, svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Méně časté*: bolest, otok *Vzácné*: reakce v místě injekce

(1) ojedinělé nežádoucí účinky nebyly zvažovány, s výjimkou medicínsky relevantních.
(2) Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

V rámci zkušeností po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy gastritidy, zácpy, průjmu a bilirubinemie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.
Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

Léčba hluboké žilní trombózy
V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byla srovnávána Arixtra 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), Arixtra 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistou vitaminu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9 % a 4,1 % resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1 % pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2 % pacientů s enoxaparinem.

Léčba plicní embolie
Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčeni nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg)

s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocené účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8% k 5%, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3% pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1% pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

Pilotní studie stanovující dávku a farmakokinetická studie s fondaparinuxem u dětí s hlubokou žilní trombózou
V otevřené studii byl 24 pediatrickým pacientům (n=10, ve věku 1 až ≤5 let, s hmotností v rozsahu 8 – 20 kg; n=7, ve věku 6 až ≤12 let, s hmotností v rozsahu 17 – 47 kg a n=7, ve věku 13 až ≤18 let, s hmotností v rozsahu 47 – 130 kg), u kterých byla při zařazení do studie diagnostikována hluboká žilní trombóza, podáván fondaparinux. Většina pacientů byli Hispánci (67 %) a 58 % bylo mužského pohlaví. Fondaparinux byl podáván v úvodní dávce 0,1 mg/kg subkutánně jednou denně a dávka byla upravena tak, aby bylo po 4 hodinách dosaženo maximální koncentrace sodné soli fondaparinuxu 0,5 až 1 mg/l. Medián doby trvání léčby byl v této studii 3,5 dne. U většiny pacientů (88 %) bylo dosaženo cílové koncentrace fondaparinuxu 4 hodiny po podání první dávky fondaparinuxu.
U dvou pacientů bylo během studie hlášeno krvácení. U jednoho pacienta došlo 5. den léčby k rozvoji hypertenzní encefalopatie doprovázené intrakraniálním krvácením, což vedlo k ukončení podávání fondaparinuxu. U dalšího pacienta bylo 5. den léčby hlášeno menší gastrointestinální krvácení, kvůli kterému byla léčba fondaparinuxem dočasně přerušena. Z této nekontrolované nelze učinit žádné závěry ohledně klinické účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

Absorpce
Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná C_{max} = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace C_{max} je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu C_{max} a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou: C_{max}(mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max}(h) – 2,8 (18 %) a C_{min}(mg/l) – 0,14 (56 %). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: C_{max}(mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min}(mg/l) – 0,19 (58 %).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 - 100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle

tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou: C_{max}(mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4(8 %) a C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0.97 a 1,92 pro C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pro C_{min} (mg/l).

Distribuce
Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6 % až 97,0 % v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).
Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Biotransformace
Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro.* Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Eliminace
Eliminační poločas ($t_{½}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77 % ledvinami v nezměněné podobě.

Zvláštní skupiny pacientů:

Děti: K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se pediatrických pacientů (viz bod 5.1).

Starší pacienti: renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů <65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Poškození ledvin: ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Tělesná hmotnost: plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

Pohlaví: po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa: Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Poškození jater: Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení C_{max} a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm a zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách.
Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s tmavě fialovým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s tmavě fialovým pístem a manuálním bezpečnostním systémem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částečky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/012-014, 019
EU/1/02/206/029
EU/1/02/206/030
EU/1/02/206/034

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 21. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fondaparinuxum natricum 10 mg v 0,8 ml roztoku pro injekce.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Roztok je čirá a bezbarvá až nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embolie (PE) u dospělých pacientů, s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥50, ≤100 kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulancii by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů ≥75 let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (viz bod 4.4).

Poškození ledvin
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4).

Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).
Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30

ml/min) (viz bod 4.3).

Poškození jater
U pacientů s mírným nebo středně těžkým jaterním poškozením není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností, protože u této skupiny pacientů nebyl přípravek hodnocen (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání
Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou fondaparinuxem u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

Krvácení
Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček <50 000/mm^3), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před <3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 (podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protidestičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie
U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE by spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

Starší pacienti

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku <65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparinux by měla být u starších pacientů podávána s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost
Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností <50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

Poškození ledvin
Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měla by být užívána s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

Těžké poškození jater
Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT)
Fondaparinux by měl být podáván s opatrností pacientům s HIT v anamnéze. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována. Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a obvykle nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II. Nicméně, u pacientů léčených fondaparinuxem byly vzácně spontánně hlášeny případy HIT.
Alergie na latex
Ochranný kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulancia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici**.** Studie na zvířatech jsou vzhledem k omezené expozici nedostatečné pro posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení
Fondaparinux je vylučován do mléka potkanů, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby fondaparinuxem nedoporučuje. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

Fertilita
Žádné údaje o vlivu fondaparinuxu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky fondaparinuxu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky jsou v případě fondaparinuxu krvácivé komplikace (v různých místech zahrnujících vzácné případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení). Fondaparinux by měl být podáván s opatrností u pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku hemoragie (viz bod 4.4).

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly krvácivé komplikace (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté ≥1/10; časté: ≥1/100 až <1/10; méně časté: ≥1/1000 až <1/100; vzácné: ≥1/10 000 až <1 000; velmi vzácné <1/10 000) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti

Systémově-orgánová klasifikace dle MedDRA	**Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro žilní tromboembolismus[1]**
Poruchy krve a lymfatického systému	*Časté:* krvácení (gastrointestinální, hematurie, hematom, epistaxe, hemoptýza, utero-vaginální krvácení, hemartróza, oční, purpura, modřiny) *Méně časté*: anémie, trombocytopenie *Vzácné*: jiné krvácení (jaterní, retroperitoneální, nitrolební/nitromozkové), trombocytémie
Poruchy imunitního systému	*Vzácné:* alergické reakce (včetně velmi vzácně hlášených případů angioedému, anafylaktoidních/anafylaktických reakcí)
Poruchy metabolismu a výživy	*Vzácné:* zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) [2]
Poruchy nervového systému	*Méně časté:* bolest hlavy *Vzácné:* závratě
Gastrointestinální poruchy	*Méně časté:* nauzea, zvracení *Vzácné:* bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	*Méně časté*: abnormální jaterní testy, zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Vzácné*: erytematózní vyrážka, svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Méně časté*: bolest, otok *Vzácné*: reakce v místě injekce

(1) ojedinělé nežádoucí účinky nebyly zvažovány, s výjimkou medicínsky relevantních.
(2) Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

V rámci zkušeností po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy gastritidy, zácpy, průjmu a bilirubinemie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.
Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Nicméně, vzácně byly spontánně hlášeny případy prodloužení aPTT. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux obvykle nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT). Přesto byla přijata vzácná spontánní hlášení HIT u pacientů léčených fondaparinuxem.

Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

Léčba hluboké žilní trombózy
V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥50 kg, ≤100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistou vitaminu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9 % a 4,1 % resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1 % pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2 % pacientů s enoxaparinem.

Léčba plicní embolie
Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčeni nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo

s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost <50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocené účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8 % k 5 %, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3 % pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1 % pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

Pilotní studie stanovující dávku a farmakokinetická studie s fondaparinuxem u dětí s hlubokou žilní trombózou
V otevřené studii byl 24 pediatrickým pacientům (n=10, ve věku 1 až ≤ 5 let, s hmotností v rozsahu 8 – 20 kg; n=7, ve věku 6 až ≤ 12 let, s hmotností v rozsahu 17 – 47 kg a n=7, ve věku 13 až ≤ 18 let, s hmotností v rozsahu 47 – 130 kg), u kterých byla při zařazení do studie diagnostikována hluboká žilní trombóza, podáván fondaparinux. Většina pacientů byli Hispánci (67 %) a 58 % bylo mužského pohlaví. Fondaparinux byl podáván v úvodní dávce 0,1 mg/kg subkutánně jednou denně a dávka byla upravena tak, aby bylo po 4 hodinách dosaženo maximální koncentrace sodné soli fondaparinuxu 0,5 až 1 mg/l. Medián doby trvání léčby byl v této studii 3,5 dne. U většiny pacientů (88 %) bylo dosaženo cílové koncentrace fondaparinuxu 4 hodiny již po podání první dávky fondaparinuxu.
U dvou pacientů bylo během studie hlášeno krvácení. U jednoho pacienta došlo 5. den léčby k rozvoji hypertenzní encefalopatie doprovázené intrakraniálním krvácením, což vedlo k ukončení podávání fondaparinuxu. U dalšího pacienta bylo 5. den léčby hlášeno menší gastrointestinální krvácení, kvůli kterému byla léčba fondaparinuxem dočasně přerušena. Z této nekontrolované studie nelze učinit žádné závěry ohledně klinické účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

Absorpce
Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná C_{max} = 0,34 mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace C_{max} je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu C_{max} a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV %) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou: C_{max}(mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max}(h) – 2,8 (18 %) a C_{min}(mg/l) – 0,14 (56 %). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: C_{max}(mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min}(mg/l) – 0,19 (58 %).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali

fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 -100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou: C_{max}(mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4(8 %) a C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0.97 a 1,92 pro C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pro C_{min} (mg/l).

Distribuce
Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).
Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Biotransformace
Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro.* Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Eliminace
Eliminační poločas ($t_{½}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77 % ledvinami v nezměněné podobě.

<u>*Zvláštní skupiny pacientů*</u>

Děti- K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se pediatrických pacientů (viz bod 5.1).

Starší pacienti- renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů >75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů <65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Poškození ledvin- ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Tělesná hmotnost- plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9 % na 10 kg).

Pohlaví- po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa- Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických

profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Poškození jater- Po podání jednorázové subkutánní dávky fondaparinuxu jedincům se středně těžkým jaterním poškozením (typu B dle Child-Pughovy klasifikace) došlo ve srovnání s osobami s normální jaterní funkcí ke snížení C_{max} a AUC celkového (tj. vázaného i nevázaného) fondaparinuxu o 22 %, resp. o 39 %. Nižší plazmatické koncentrace fondaparinuxu jsou přisuzovány snížené vazbě na ATIII vznikající sekundárně v důsledku nižších plazmatických koncentrací ATIII u jedinců s jaterním poškozením, což vede ke zvýšené renální clearance fondaparinuxu. V důsledku toho lze předpokládat, že se koncentrace nevázaného fondaparinuxu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením nemění a na základě farmakokinetických údajů tedy není nutná žádná úprava dávkování.

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla hodnocena u pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm a zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Arixtra 10 mg/0,8 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách.
Existují dva typy injekčních stříkaček:

- injekční stříkačka s fialovým pístem a automatickým bezpečnostním systémem
- injekční stříkačka s fialovým pístem a manuálním bezpečnostním systémem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částečky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Ochranný systém jehly předplněných injekčních stříkaček s Arixtrou byl navržen tak, aby bezpečnostní systém zabránil poranění hrotem jehly po aplikaci injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/015-017, 020
EU/1/02/206/031
EU/1/02/206/032
EU/1/02/206/035

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 21. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Aspen Notre Dame de Bondeville
1 rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Francie

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,3 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 1,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/005 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/006 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/007 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/008 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/024 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/025 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/026 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

arixtra 1,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/001 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/002 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/003 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/004 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/021 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/022 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/023 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

arixtra 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,4 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost pod 50 kg.

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/009 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/010 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/011 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/018 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/027 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/028 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/033 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

arixtra 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,6 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 7,5 mg .

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost 50 – 100 kg

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/012 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/013 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/014 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/019 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/029 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/030 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/034 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

arixtra 7,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,8 ml) obsahuje fondaparinuxum natricum 10 mg .

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost nad 100 kg.

Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může vyvolat závažné alergické reakce.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/206/015 – 2 předplněné stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/016 – 7 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/017 – 10 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/020 – 20 předplněných stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

EU/1/02/206/031 - 2 předplněné injekční stříkačky s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/032 - 10 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem
EU/1/02/206/035 - 20 předplněných injekčních stříkaček s manuálním bezpečnostním systémem

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

arixtra 10 mg

19. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

20. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat
3. Jak se přípravek Arixtra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arixtra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá

Arixtra je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).

Arixtra obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa („deset-A“) v krvi a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (*trombózy*) v cévách.

Arixtra je používána k:
- prevenci tvorby krevních sraženin v cévách nohou a plic po ortopedických operacích, jako je operace kyčle nebo kolene nebo po břišních operacích.
- prevenci tvorby krevních sraženin během a krátce po období omezené pohyblivosti způsobené akutním onemocněním
- léčbě krevních sraženin v cévách, které jsou blízko povrchu kůže dolních končetin (*povrchová tromboflebitida*).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat

Nepoužívejte přípravek Arixtra:
- **jestliže jste alergický(á)** na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.**

→Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte** Arixtru používat**.**

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Arixtra je zapotřebí:
Před použitím přípravku Arixtra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- **jestliže jste již dříve měl(a) komplikace během léčby heparinem nebo heparinu podobnými**

léčivými přípravky, které způsobují pokles počtu krevních destiček (tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie);
- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení** (*hemoragie*), jako je:
- **žaludeční vřed,**
- **krvácivé onemocnění,**
- čerstvé **krvácení do mozku** (*nitrolební krvácení*),
- jste **krátce po operaci** mozku, míchy nebo očí;
- **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin;**
- **jestliže vám je 75 let nebo více;**
- **jestliže vážíte méně než 50 kg.**

→Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Děti a dospívající
Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Arixtra
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Arixtra nebo naopak mohou být ovlivněny přípravkem Arixtra.

Těhotenství a kojení
Přípravek Arixtra nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.
Kojení se během léčby přípravkem Arixtra nedoporučuje.
Pokud jste **těhotná** nebo **kojíte**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
Přípravek Arixtra obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

Injekce přípravku Arixtra obsahují latex
Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.
→Jestliže trpíte přecitlivělostí na latex, **sdělte to svému lékaři** před zahájením léčby přípravkem Arixtra**.**

3. Jak se přípravek Arixtra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 2,5 mg jedenkrát denně. Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jestliže máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně.

Jak se Arixtra podává
- Arixtra se podává injekcí pod kůži (subkutánně) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 2,5 mg a 1,5 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.**
- **Nevstřikujte** Arixtru do svalu.

Jak dlouho se Arixtra podává
Léčba Arixtrou pokračuje tak dlouho, jak Vám řekl lékař, poněvadž Arixtra zabraňuje rozvoji závažných stavů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Arixtra, než jste měl(a)
Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Arixtra
- **Použijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat**, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Nepřestávejte používat přípravek Arixtra bez porady s lékařem
Jestliže ukončíte léčbu dříve, než Vám řekl lékař, riskujete rozvoj krevní sraženiny v žíle Vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost

Závažné alergické reakce (anafylaxe): Vyskytují se u pacientů léčených přípravkem Arixtra velmi vzácně (až u 1 z 10 000). Příznaky zahrnují:
- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže při polykání nebo dýchání
- mdloba.

➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Arixtra užívat.**

Časté nežádoucí účinky
Mohou se objevit **u více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.
- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní)
- **anémie** (snížení počtu červených krvinek).

Méně časté nežádoucí účinky
Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.
- modřiny nebo otok (*edém*)
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení některých látek (*enzymů*) vytvářených v játrech.

Vzácné nežádoucí účinky
Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Arixtra
- alergická reakce (včetně svědění, otoků, vyrážky)
- vnitřní krvácení do mozku nebo břišní dutiny

- úzkost nebo zmatenost
- bolest hlavy
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlak
- ospalost nebo únava
- zrudnutí
- kašel
- bolest nohou nebo bolest žaludku
- průjem nebo zácpa
- trávicí obtíže
- infekce v ráně
- zvýšení bilirubinu (látka vytvářená v játrech) v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Arixtra uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Přípravek Arixtra nemusí být uchováván v ledničce.

Nepoužívejte tento přípravek:
- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje částečky látky nebo změnil barvu
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

Likvidace injekčních stříkaček:
Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo injekční stříkačky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arixtra obsahuje

- Léčivou látkou je fondaparinuxum natricum 1,5 mg v 0,3 ml injekčního roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2).

Arixtra neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

Jak přípravek Arixtra vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Arixtra je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodávaný v předplněných injekčních stříkačkách pro jedno použití s bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití. Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalech přípravku Arixtra:

EXP = Použitelné do
Lot = Číslo šarže

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko

Výrobce:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l´Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francie

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Německo

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél.: + 33 (0)4 37 25 75 00

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
BGP Products, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

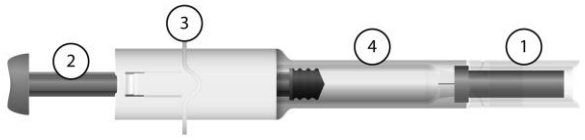
Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

Typy bezpečnostních stříkaček

U přípravku Arixtra se používají dva typy bezpečnostních stříkaček. Tyto stříkačky mají zabránit možnému poranění jehlou po podání injekce. První typ injekční stříkačky je opatřen **automatickým** bezpečnostním systémem a druhý typ je opatřen **manuálním** bezpečnostním systémem.

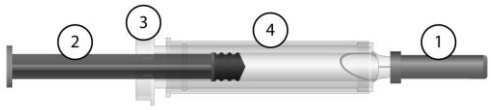
Části injekčních stříkaček:
① Ochranný kryt jehly
② Píst
③ Úchytka
④ Bezpečnostní pouzdro

Obrázek 1. Injekční stříkačka s **automatickým** bezpečnostním systémem

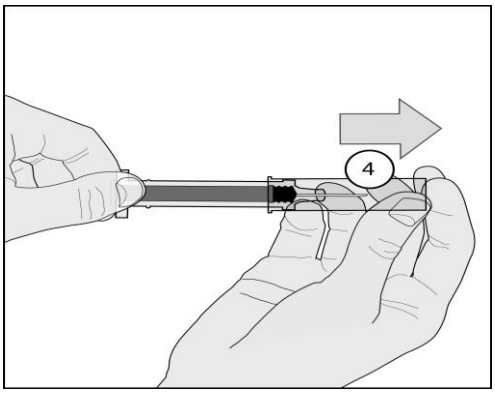


Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem

Obrázek 2. Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem



Obrázek 3. Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem se znázorněním přetažení bezpečnostního pouzdra přes jehlu **PO POUŽITÍ**



NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

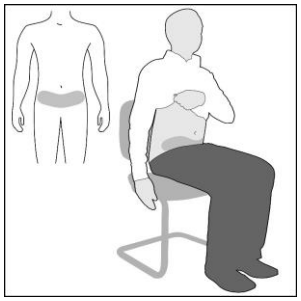
Instrukce k podávání
Tyto instrukce jsou společné pro oba typy injekčních stříkaček (s automatickým i manuálním bezpečnostním systémem).
V případě, že se instrukce liší podle typu injekční stříkačky, je to jasně v instrukcích uvedeno.

1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.

2. Vyjměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:

- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.
Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek **A)**. **Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce.
Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetřovatelkou nebo lékařem.



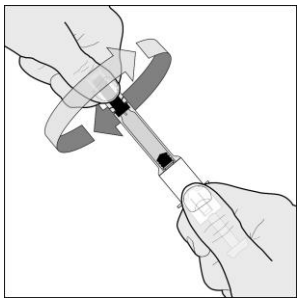
Obrázek A

4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.

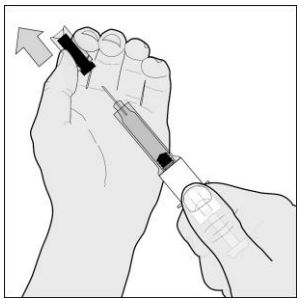
5. Odstraňte ochranný kryt jehly, nejprve točením (obrázek **B1**) a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek **B2**).
Ochranný kryt jehly odložte.

Důležité upozornění

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.

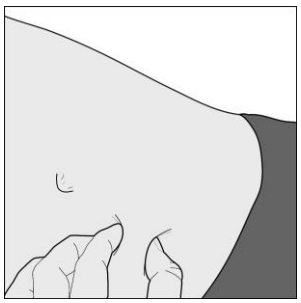


Obrázek B1



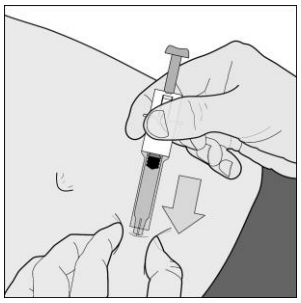
Obrázek B2

6. Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu. Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek **C**).



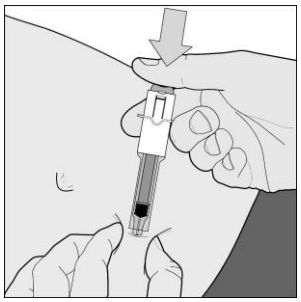
Obrázek C

7. Uchopte pevně stříkačku v místě úchytky.
Zaveďte celou délku jehly kolmo
do kožní řasy (obrázek **D**).



Obrázek D

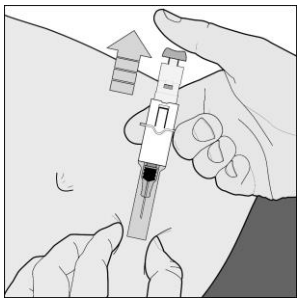
8. Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde. (obrázek **E**).



Obrázek E

Injekční stříkačky s automatickým systémem

9. Uvolněte píst a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do bezpečnostního pouzdra, kde bude trvale uzamčena (obrázek **F**).



Obrázek F

Injekční stříkačky s manuálním systémem

9. Po podání injekce uchopte injekční stříkačku do jedné ruky tak, že ji uchopíte za bezpečnostní pouzdro, druhou rukou uchopte úchytku a silně ji zatáhněte směrem dozadu. Tímto způsobem odblokujete pouzdro. Posouvejte pouzdro po injekční stříkačce, dokud se nezablokuje v poloze, kdy jehlu překrývá.
Toto je znázorněné na obrázku **3** na začátku těchto instrukcí.

Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. **Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat**
3. **Jak se přípravek Arixtra používá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak přípravek Arixtra uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá

Arixtra je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).

Arixtra obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa („deset-A“) v krvi, a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (trombózy) v cévách.

Arixtra je používána k:
- prevenci tvorby krevních sraženin v cévách nohou a plic po ortopedických operacích, jako je operace kyčle nebo kolene nebo po břišních operacích
- prevenci tvorby krevních sraženin během a krátce po období omezené pohyblivosti způsobené akutním onemocněním
- léčbě určitých typů srdečních záchvatů a těžké anginy pectoris (bolest způsobená zúžením srdečních tepen)
- léčbě krevních sraženin v cévách, které jsou blízko povrchu kůže dolních končetin (*povrchová tromboflebitida*).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat

Nepoužívejte přípravek Arixtra:
- **jestliže jste alergický(á)** na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.**

→ Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte** Arixtru používat**.**

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Arixtra je zapotřebí:
Před použitím přípravku Arixtra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- **jestliže jste již dříve měl(a) komplikace během léčby heparinem nebo heparinu podobnými léčivými přípravky, které způsobují pokles počtu krevních destiček (tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie);**
- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení** (*hemoragie*), jako je:
- **žaludeční vřed,**
- **krvácivé onemocnění,**
- čerstvé **krvácení do mozku** (*nitrolební krvácení*),
- jste **krátce po operaci** mozku, míchy nebo očí;
- **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin**;
- **jestliže vám je 75 let nebo více**;
- **jestliže vážíte méně než 50 kg.**

→Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**.

Děti a dospívající
Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Arixtra
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Arixtra a naopak mohou být ovlivněny přípravkem Arixtra.

Těhotenství a kojení
Přípravek Arixtra nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.
Kojení se během léčby přípravkem Arixtra nedoporučuje.
Pokud jste **těhotná** nebo **kojíte**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
Přípravek Arixtra obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

Injekce přípravku Arixtra mohou obsahovat latex
Ochranný kryt jehly může obsahovat latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.
→Jestliže trpíte přecitlivělostí na latex, **sdělte to svému lékaři** před zahájením léčby přípravkem Arixtra.

3. Jak se přípravek Arixtra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 2,5 mg jedenkrát denně. Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jestliže máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně.

Jak se Arixtra podává
- Arixtra se podává injekcí pod kůži (*subkutánně*) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete.

K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 2,5 mg a 1,5 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.** Při léčbě některých typů srdečních záchvatů Vám může být první dávka podána do žíly (*intravenózně*).
- **Nevstřikujte** Arixtru do svalu.

Jak dlouho se Arixtra podává
Léčba Arixtrou pokračuje tak dlouho, jak Vám řekl lékař, poněvadž Arixtra zabraňuje rozvoji závažných stavů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Arixtra, než jste měl(a)
Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Arixtra
- **Použijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat**, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Nepřestávejte používat přípravek Arixtra bez porady s lékařem
Jestliže ukončíte léčbu dříve, než Vám řekl lékař, riskujete rozvoj krevní sraženiny v žíle Vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka**.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost

Závažné alergické reakce (anafylaxe): Vyskytují se u pacientů léčených přípravkem Arixtra velmi vzácně (až u 1 z 10 000). Příznaky zahrnují:
- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže při polykání nebo dýchání
- mdloba.

➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Arixtra užívat.**

Časté nežádoucí účinky
Mohou se objevit u **více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.
- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní)
- **anémie** (snížení počtu červených krvinek)

Méně časté nežádoucí účinky
Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra.
- modřiny nebo otok (*edém*)
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)

- zvýšení některých látek (enzymů) vytvářených v játrech.

Vzácné nežádoucí účinky
Mohou se objevit **až u 1 z 1 000 pacientů** léčených přípravkem Arixtra
- alergická reakce (včetně svědění, otoků, vyrážky)
- vnitřní krvácení do mozku nebo břišní dutiny
- úzkost nebo zmatenost
- bolest hlavy
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlak
- ospalost nebo únava
- zrudnutí
- kašel
- bolest nohou nebo bolest žaludku
- průjem nebo zácpa
- trávicí obtíže
- infekce v ráně
- zvýšení bilirubinu (látka vytvářená v játrech) v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Arixtra uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Přípravek Arixtra nemusí být uchováván v chladničce.

Nepoužívejte tento přípravek:
- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje jakékoli částečky nebo změnil barvu
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

Likvidace injekčních stříkaček:
Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo injekční stříkačky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arixtra obsahuje

- Léčivou látkou je fondaparinuxum natricum 2,5 mg v 0,5 ml injekčního roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2).

Arixtra neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

Jak přípravek Arixtra vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Arixtra je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodávaný v předplněných injekčních stříkačkách pro jedno použití s bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití. Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalech přípravku Arixtra:

EXP = Použitelné do
Lot = Číslo šarže

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko

Výrobce:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l´Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francie

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Německo

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél.: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
BGP Products, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

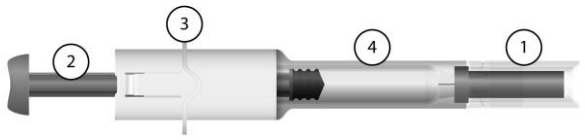
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

Typy bezpečnostních stříkaček
U přípravku Arixtra se používají dva typy bezpečnostních stříkaček. Tyto stříkačky mají zabránit možnému poranění jehlou po podání injekce. První typ injekční stříkačky je opatřen **automatickým** bezpečnostním systémem a druhý typ je opatřen **manuálním** bezpečnostním systémem.

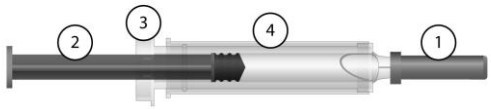
Části injekčních stříkaček:
① Ochranný kryt jehly
② Píst
③ Úchytka
④ Bezpečnostní pouzdro

Obrázek 1. Injekční stříkačka s **automatickým** bezpečnostním systémem

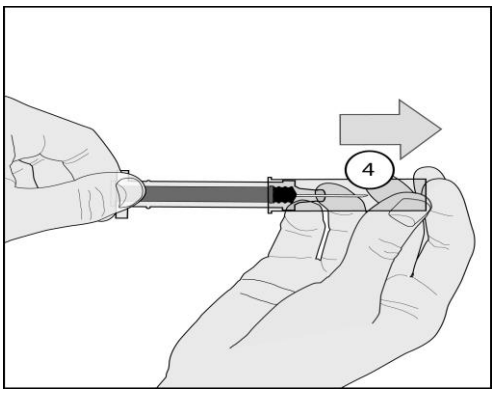


Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem

Obrázek 2. Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem



Obrázek 3. Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem se znázorněním přetažení bezpečnostního pouzdra přes jehlu **PO POUŽITÍ**



NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

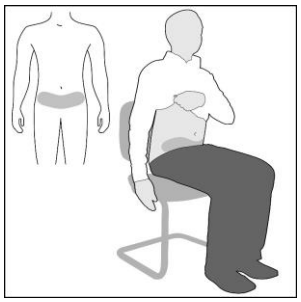
Instrukce k podávání
Tyto instrukce jsou společné pro oba typy injekčních stříkaček
(s automatickým i manuálním bezpečnostním systémem).
V případě, že se instrukce liší podle typu injekční stříkačky, je to jasně v instrukcích uvedeno.

1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.

2. Vyjměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:
- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku

- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

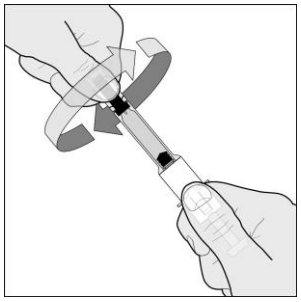
3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.
Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek **A)**. **Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce.
Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetřovatelkou nebo lékařem.



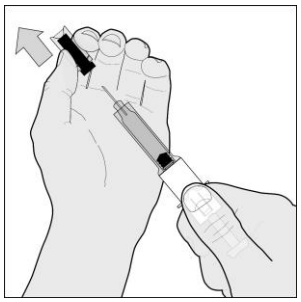
Obrázek A

4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.
5. Odstraňte ochranný kryt jehly, nejprve točením (obrázek **B1**) a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek **B2**).
Ochranný kryt jehly odložte.

Důležité upozornění
- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.

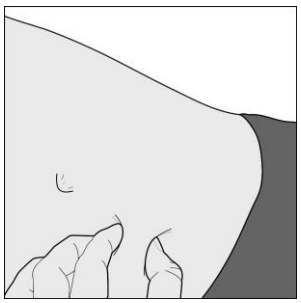


Obrázek B1



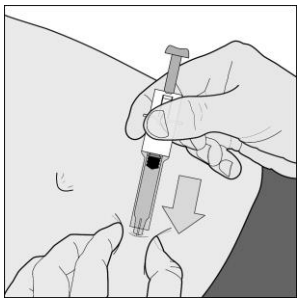
Obrázek B2

6. Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu. Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek **C**).



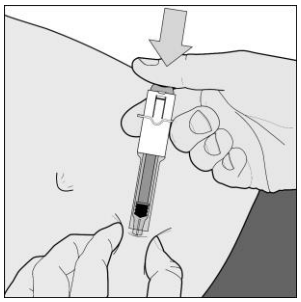
Obrázek C

7. Uchopte pevně stříkačku v místě úchytky.
Zaveďte celou délku jehly kolmo
do kožní řasy (obrázek **D**).



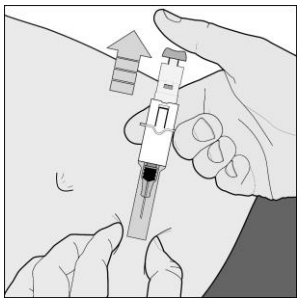
Obrázek D

8. Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde. (obrázek **E**).



Obrázek E

Injekční stříkačky s automatickým systémem
9. Uvolněte píst a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do bezpečnostního pouzdra, kde bude trvale uzamčena (obrázek **F**).



Obrázek F

Injekční stříkačky s manuálním systémem

9. Po podání injekce uchopte injekční stříkačku do jedné ruky tak, že ji uchopíte za bezpečnostní pouzdro, druhou rukou uchopte úchytku a silně ji zatáhněte směrem dozadu. Tímto způsobem odblokujete pouzdro. Posouvejte pouzdro po injekční stříkačce, dokud se nezablokuje v poloze, kdy jehlu překrývá.
Toto je znázorněné na obrázku **3** na začátku těchto instrukcí.

Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekční roztok
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok
Arixtra 10 mg/0,8 ml injekční roztok
fondaparinuxum natricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat
3. Jak se přípravek Arixtra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arixtra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Arixtra a k čemu se používá

Arixtra je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).
Arixtra obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa („deset-A“) v krvi a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (*trombózy*) v cévách.

Arixtra se používá k léčení pacientů s krevními sraženinami v cévách nohou (*hluboká žilní trombóza*) **a/nebo v cévách plic** (*plicní embolie*).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arixtra používat

Nepoužívejte přípravek Arixtra:
- **jestliže jste alergický(á)** na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.**

→Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.** V těchto situacích **nesmíte** Arixtru používat**.**

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Arixtra je zapotřebí:
Před použitím přípravku Arixtra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- **jestliže jste již dříve měl(a) komplikace během léčby heparinem nebo heparinu podobnými léčivými přípravky, které způsobují pokles počtu krevních destiček (tzv. heparinem indukovaná trombocytopenie);**

- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení** (*hemoragie*), jako je:
  - **žaludeční vřed,**
  - **krvácivé onemocnění,**
  - **čerstvé krvácení do mozku** (*nitrolební krvácení*),
  - jste **krátce po operaci** mozku, míchy nebo očí;
- **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin;**
- **jestliže vám je 75 let nebo více.**

→Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Děti a dospívající
Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Arixtra
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Arixtra nebo naopak mohou být ovlivněny přípravkem Arixtra.

Těhotenství a kojení
Přípravek Arixtra nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.
Kojení se během léčby přípravkem Arixtra nedoporučuje.
Pokud jste **těhotná** nebo **kojíte**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
Přípravek Arixtra obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

Injekce přípravku Arixtra obsahují latex
Ochranný kryt jehly obsahuje latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergické reakce.
→Jestliže trpíte přecitlivělostí na latex, **sdělte to svému lékaři** před zahájením léčby přípravkem Arixtra.

3. Jak se přípravek Arixtra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše tělesná hmotnost	**Obvyklá dávka**
Méně než 50 kg	5 mg jedenkrát denně
50 kg až 100 kg	7,5 mg jedenkrát denně
Více než 100 kg	10 mg jedenkrát denně. Tato dávka může být snížena na 7,5 mg jedenkrát denně, pokud máte středně závažné onemocnění ledvin

Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jak se Arixtra podává
- Arixtra se podává injekcí pod kůži (*subkutánně*) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 5 mg, 7,5 mg a 10 mg.

Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.

- **Nevstřikujte** Arixtru do svalu.

Jak dlouho se Arixtra podává
Léčba Arixtrou pokračuje tak dlouho, jak Vám řekl lékař, poněvadž Arixtra zabraňuje rozvoji závažných stavů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Arixtra, než jste měl(a)
Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Arixtra
- **Použijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat**, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Nepřestávejte používat přípravek Arixtra bez porady s lékařem
Jestliže ukončíte léčbu dříve, než Vám řekl lékař, krevní sraženina nemusí být ještě dostatečně vyléčena a riskujete též rozvoj nové krevní sraženiny v žíle Vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost

Závažné alergické reakce (anafylaxe): Vyskytují se u pacientů léčených přípravkem Arixtra velmi vzácně (až u 1 z 10 000). Příznaky zahrnují:
- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže při polykání nebo dýchání
- mdloba.

➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **neprodleně kontaktujte lékaře. Přestaňte přípravek Arixtra užívat.**

Časté nežádoucí účinky
Mohou se objevit **u více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra
- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, modřiny).

Méně časté nežádoucí účinky
Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Arixtra
- otok (*edém*)
- bolest hlavy
- bolest
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- snížení počtu červených krvinek (*anémie*)
- snížení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení určitých látek (*enzymů*) vytvářených v játrech.

Vzácné nežádoucí účinky
Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Arixtra
- alergická reakce (včetně svědění, otoků, vyrážky)

- vnitřní krvácení do mozku, jater nebo břišní dutiny
- vyrážka
- závratě
- bolest a otok v místě injekce
- zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení nebílkovinného dusíku v krvi
- bolest žaludku
- svědění
- zažívací potíže
- průjem nebo zácpa
- zvýšení hladiny bilirubinu (látka tvořená v játrech) v krvi

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Arixtra uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
- Přípravek Arixtra nemusí být uchováván v ledničce.

Nepoužívejte tento přípravek:
- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce.
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje částečky látky nebo změnil barvu;
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená;
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

Likvidace injekčních stříkaček:
Nevyhazujte žádné léčivé přípravky nebo injekční stříkačky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Arixtra obsahuje

Léčivou látkou je:
- fondaparinuxum natricum 5 mg v 0,4 ml injekčního roztoku
- fondaparinuxum natricum 7,5 mg v 0,6 ml injekčního roztoku
- fondaparinuxum natricum 10 mg v 0,8 ml injekčního roztoku

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2).

Arixtra neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

Jak přípravek Arixtra vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Arixtra je čirý a bezbarvý až nažloutlý injekční roztok. Je dodávaný v předplněných injekčních stříkačkách s automatickým bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití.

Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Vysvětlení cizojazyčných údajů na obalech přípravku Arixtra:

EXP = Použitelné do
Lot = Číslo šarže

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko

Výrobce:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l´Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francie

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Německo

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Mylan EPD bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France
Viatris Santé
Tél.: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal
BGP Products, Unipessoal, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

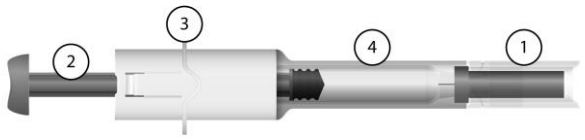
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

Typy bezpečnostních stříkaček
U přípravku Arixtra se používají dva typy bezpečnostních stříkaček. Tyto stříkačky mají zabránit možnému poranění jehlou po podání injekce. První typ injekční stříkačky je opatřen **automatickým** bezpečnostním systémem a druhý typ je opatřen **manuálním** bezpečnostním systémem.

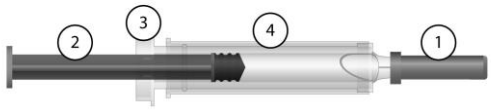
Části injekčních stříkaček:
① Ochranný kryt jehly
② Píst
③ Úchytka
④ Bezpečnostní pouzdro

Obrázek 1. Injekční stříkačka s **automatickým** bezpečnostním systémem

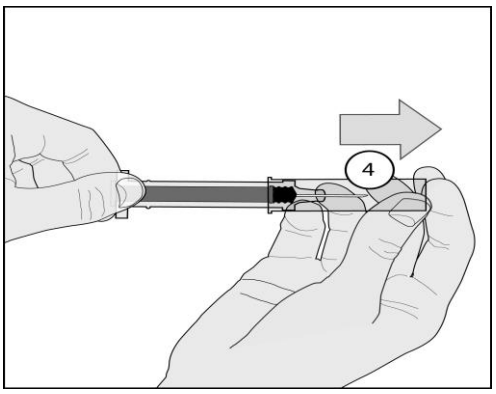


Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem

Obrázek 2. Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem



Obrázek 3. Injekční stříkačka s **manuálním** bezpečnostním systémem se znázorněním přetažení bezpečnostního pouzdra přes jehlu **PO POUŽITÍ**



NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

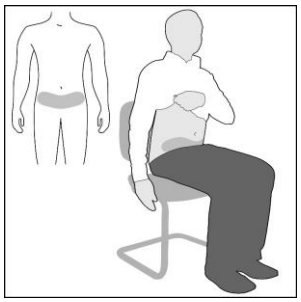
Instrukce k podávání
Tyto instrukce jsou společné pro oba typy injekčních stříkaček (s automatickým i manuálním bezpečnostním systémem). V případě, že se instrukce liší podle typu injekční stříkačky, je to jasně v instrukcích uvedeno.

1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.

2. Vyjměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:
- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku

- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy. Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek **A)**. **Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce.
Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetřovatelkou nebo lékařem.

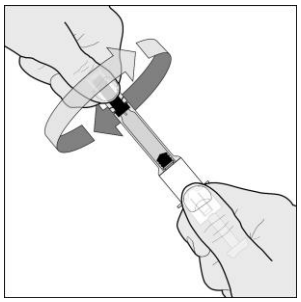


Obrázek A

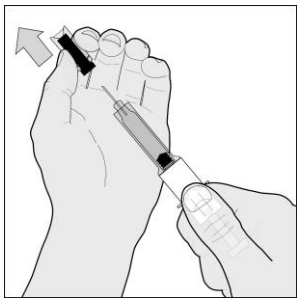
4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.

5. Odstraňte ochranný kryt jehly, nejprve točením (obrázek **B1**) a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek **B2**).
Ochranný kryt jehly odložte.

Důležité upozornění
- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.

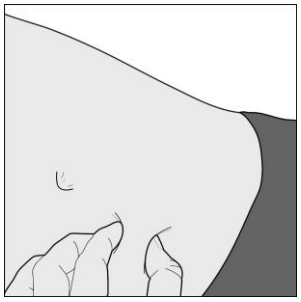


Obrázek B1



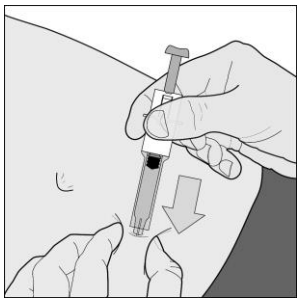
Obrázek B2

6. Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu. Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek **C)**.



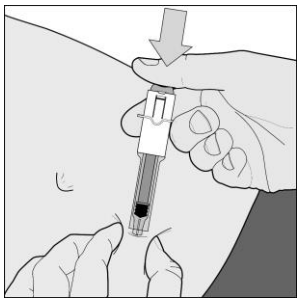
Obrázek C

7. Uchopte pevně stříkačku v místě úchytky.
Zaveďte celou délku jehly kolmo do kožní řasy (obrázek **D**).



Obrázek D

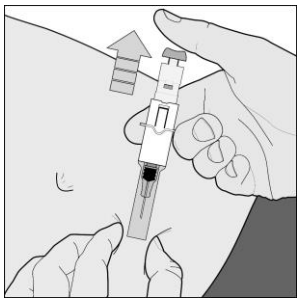
8. Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde. (obrázek **E**).



Obrázek E

Injekční stříkačky s automatickým systémem

9. Uvolněte píst a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do bezpečnostního pouzdra, kde bude trvale uzamčena (obrázek **F**).



Obrázek F

Injekční stříkačky s manuálním systémem

9. Po podání injekce uchopte injekční stříkačku do jedné ruky tak, že ji uchopíte za bezpečnostní pouzdro, druhou rukou uchopte úchytku a silně ji zatáhněte směrem dozadu. Tímto způsobem odblokujete pouzdro. Posouvejte pouzdro po injekční stříkačce, dokud se nezablokuje v poloze, kdy jehlu překrývá.
Toto je znázorněné na obrázku **3** na začátku těchto instrukcí.

Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.