

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,3 ml) indeholder 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos voksne i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik.

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos voksne, som gennemgår abdominalkirurgi, og som skønnes at have høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx patienter med abdominalcancer (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos voksne, medicinske patienter, som skønnes at være i højrisikogruppen, og som er immobiliserede på grund af akut sygdom såsom hjerteinsufficiens og/eller akutte respirationssygdomme og/eller akut infektøs eller inflammatorisk sygdom.

Behandling af voksne med akut, symptomatisk, spontan trombose i en overfladisk vene i underekstremiteterne, hvor patienten ikke samtidig har dyb venetrombose (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der gennemgår større ortopædisk eller abdominal operation

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg en gang daglig, som indgives postoperativt som subkutan injektion.

Startdosis bør gives 6 timer postoperativt, forudsat der er tilfredsstillende hæmostase.

Behandlingen skal fortsættes, indtil risikoen for tromboemboliske komplikationer er aftaget. Normalt vil det være, indtil patienten ikke længere er sengeliggende, dvs. mindst 5-9 dage efter operationen. Erfaringen viser, at for patienter der har fået foretaget hoftefrakturkirurgi, er der fortsat risiko for tromboemboliske komplikationer 9 dage efter operationen. Hos disse patienter skal behandlingen med fondaparinux forlænges profylaktisk i op til yderligere 24 dage (se pkt. 5.1).

Medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer ud fra en individuel risikovurdering

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg en gang daglig, der indgives som subkutan injektion. Et behandlingsforløb på 6-14 dage er undersøgt ved klinisk brug hos medicinske patienter (se pkt. 5.1).

Behandling af trombose i en overfladisk vene (superficiel venetrombose)

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg en gang daglig givet som subkutan injektion. Patienter, der er egnede til behandling med fondaparinux 2,5 mg, bør have en akut, symptomatisk, isoleret, spontan superficiel venetrombose i underekstremiteterne, der er mindst 5 cm lang, og som er dokumenteret ved ultralydsundersøgelse eller ved en anden objektiv metode. Behandlingen bør initieres hurtigst muligt efter diagnosticering og efter udelukkelse af samtidig dyb venetrombose (DVT) eller superficiel venetrombose inden for 3 cm fra den safeno-femorale overgang. Behandlingen bør fortsætte i mindst 30 dage og maksimalt i 45 dage hos patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis patienten ønsker det og er i stand til det, kan patienten anbefales selv at injicere præparatet. Lægen skal i så fald tydeligt instruere patienten i, hvordan præparatet skal injiceres.

- *Patienter, der skal opereres eller have foretaget andre invasive indgreb*

Hvis det er muligt, bør fondaparinux ikke gives til patienter med superficiel venetrombose i 24 timer før operation eller andre invasive indgreb. Behandlingen med fondaparinux kan genoptages mindst 6 timer efter operationen, hvis hæmostase er opnået.

Særlige befolkningsgrupper

Hos patienter, der gennemgår en større ortopædisk operation, skal tidspunktet for første injektion af fondaparinux overholdes nøje hos de af patienterne, der er ≥ 75 år og/eller har en legemsvægt < 50 kg og/eller med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance i intervallet 20-50 ml/min.

Den første dosis fondaparinux bør ikke gives tidligere end 6 timer efter incisionslukning. Injektionen må ikke gives, med mindre der er tilfredsstillende hæmostase (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

- *Forebyggelse af VTE* - Fondaparinux må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig hos patienter med kreatininclearance 20-50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig hos patienter med kreatininclearance på 20-50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min). Sikkerheden og virkningen af 1,5 mg er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

- *Forebyggelse af VTE* - Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser på denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Sikkerheden og virkningen af fondaparinux hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt, hvorfor fondaparinux ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Lav legemsvægt

- *Forebyggelse af VTE* - Patienter med en legemsvægt <50 kg har en øget blødningsrisiko. Udskillelse af fondaparinux aftager med vægten. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Sikkerheden og virkningen af fondaparinux hos patienter med en legemsvægt på mindre end 50 kg er ikke blevet undersøgt, hvorfor fondaparinux ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Administration

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alterneres mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden, der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- aktiv klinisk betydende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion defineret som kreatininclearance < 20 ml/min

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal < 50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

- *Til forebyggelse af VTE* - Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Samtidig behandling med vitamin K-antagonister bør gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.
- *Til behandling af superficiel venetrombose* - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er i samtidig behandling med andre præparater, der øger risikoen for blødning.

Patienter med superficiel venetrombose

Før opstart af behandling med fondaparinux skal det bekræftes, at den superficiele venetrombose er mere end 3 cm fra den safeno-femorale overgang. Samtidig bør DVT udelukkes ved kompressionsultralyd eller objektive metoder. Der er ingen data for brug af fondaparinux 2,5 mg til patienter med superficiel venetrombose med samtidig DVT eller med superficiel venetrombose inden for 3 cm fra den safeno-femorale overgang (se pkt. 4.2 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen af fondaparinux 2,5 mg er ikke undersøgt i følgende grupper:

- patienter med superficiel venetrombose efter skleroterapi eller som følge af komplikationer til et intravenøst kateter
- patienter med tilfælde af superficiel venetrombose inden for de sidste 3 måneder
- patienter med tilfælde af venøse tromboemboliske sygdomme inden for de sidste 6 måneder
- patienter med aktiv cancer (se pkt. 4.2 og 5.1).

Spinal-/epiduralanæstesi

Ved større ortopædiske operationer er det ikke muligt ved samtidig brug af fondaparinux og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur at udelukke forekomsten af epidurale eller spinale hæmatomer, som kan føre til langvarig eller permanent paralys.

Risikoen for disse sjældne hændelser kan være højere ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af andre lægemidler, som påvirker hæmostasen.

Ældre patienter

Den ældre befolkning har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

- *Forebyggelse af VTE* - Patienter med en legemsvægt <50 kg har en øget blødningsrisiko. Udskillelse af fondaparinux aftager med vægten. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Der er ingen kliniske data for brug af fondaparinux til behandling af superficiel venetrombose hos patienter med en legemsvægt lavere end 50 kg. Derfor anbefales fondaparinux ikke til behandling af superficiel venetrombose hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

- *Forebyggelse af VTE* - Fondaparinux udskilles hovedsageligt via nyrerne. Patienter med kreatininclearance under 50 ml/min har øget risiko for blødning og VTE, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved behandling (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2). Der er kun begrænsede kliniske data for patienter med kreatininclearance mindre end 30 ml/min.
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance <20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig hos patienter med kreatininclearance på 20-50 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerheden og virkningen af 1,5 mg er ikke blevet undersøgt.

Svært nedsat leverfunktion

- *Forebyggelse af VTE* - Dosisjustering af fondaparinux er ikke nødvendig. Man skal dog overveje brugen af fondaparinux nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes mangel på koagulationsfaktorer hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Der er ingen kliniske data for brug af fondaparinux til behandling af superficiel venetrombose hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor anbefales fondaparinux ikke til behandling af superficiel venetrombose hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med HIT i anamnesen. Virkning og sikkerhed af fondaparinux er ikke formelt undersøgt hos patienter med HIT II. Fondaparinux binder ikke til trombocytfaktor 4, og giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Latexallergi

Kanylehylsteret på den fyldte injektionssprøjte indeholder latex, som kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia (warfarin), trombocytfunctions hæmmende midler (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin har ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier var fondaparinuxdosis (10 mg) højere end anbefalet for de aktuelle indikationer. Fondaparinux udviste ingen indflydelse på warfarins INR-aktivitet eller på blødningstiden ved behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam, ligesom digoxins farmakokinetik ved steady state ikke påvirkedes.

Opfølgende behandling med andre antikoagulantia

Hvis den opfølgende behandling indledes med heparin eller lavmolekylært heparin, skal den første injektion generelt gives dagen efter den sidste injektion af fondaparinux.

Hvis der er behov for opfølgende behandling med vitamin K-antagonist, skal behandlingen med fondaparinux fortsættes, indtil den tilsigtede værdi for INR nås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, men om fondaparinux udskilles i human modermælk vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for fondaparinux' effekt på human fertilitet. Dyreforsøg viser ingen tegn på påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De almindeligste alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved brug af fondaparinux, er blødningskomplikationer (forskellige steder, herunder sjældne tilfælde af intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger) samt anæmi. Fondaparinux bør bruges med forsigtighed til patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Sikkerheden ved fondaparinux er blevet evalueret hos:

- 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 3 uger efter indledende profylakse på 1 uge (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 1.407 patienter, der fik foretaget abdominal kirurgi og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patienter, der blev behandlet for UA eller NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patienter, der blev behandlet for STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patienter, der blev behandlet for venøs tromboemboli og behandlet med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra indikationernes kirurgiske og medicinske kontekst. Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret i AKS-programmet, stemmer overens med de bivirkninger, som er identificeret ved forebyggelse af VTE.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sjælden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			postoperativ sårinfektion
<i>Blod og lymfesystem</i>	anæmi, postoperativ blødning, uterine og vaginale blødninger*, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom, gingival blødning, purpura, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmartrose*, blødning i øjet*, blå mærker*	trombocytopeni, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulationsforstyrrelse	retroperitoneal blødning*, blødning i leveren, intrakranial/ intracerebral blødning*
<i>Immunsystemet</i>			allergisk reaktion (inklusive meget sjældne tilfælde af angioødem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolisme og ernæring</i>			hypokaliæmi, forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) ^{1*}
<i>Nervesystemet</i>		hovedpine	uro, konfusion, svimmelhed, døsigthed, vertigo
<i>Vaskulære sygdomme</i>			hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		dyspnø	hoste
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		kvalme, opkastning	mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diarré

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig (≥1/100, <1/10)	ikke almindelig (≥1/1 000, <1/100)	sjælden (≥1/10 000, <1/1 000)
<i>Lever og galdeveje</i>		abnorm leverfunktionstest, forhøjede leverenzymer	bilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv</i>		erythematøst udslæt, pruritus	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		ødem, perifert ødem, smerter, feber, brystsmerter, sårsekretion	reaktion på administrationsstedet, smerter i benene, træthed, rødme, synkope, hedeture, genitalt ødem

⁽¹⁾ NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

* Bivirkninger forekom ved højere doser, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Fondaparinux i doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen. Der er ingen kendt antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaphorese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamisk virkning

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (ATIII)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til ATIII øger fondaparinux ATIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I 2,5 mg dosis påvirker fondaparinux ikke rutine-koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Der er dog set sjældne spontane tilfælde af aPTT-forlængelse.

Fondaparinux giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni (HIT). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Kliniske studier

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter ved større ortopædkirurgi i underekstremiteterne efter op til 9 dages behandling

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram var tilrettelagt med henblik på at påvise virkningen af fondaparinux til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE), dvs. proksimal og distal DVT og lungeemboli (PE) hos patienter, som skulle have foretaget større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik. Over 8.000 patienter (hoftefraktur: n=1711; hoftealloplastik: n=5829; større knæoperationer: n=1367) blev inkluderet i kontrollerede kliniske fase II-og III-studier. Fondaparinux 2,5 mg en gang daglig med første administration 6-8 timer postoperativt blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før kirurgi, eller 30 mg to gange daglig med første administration 12-24 timer efter kirurgi.

En analyse af de samlede data fra disse studier fandt, at det anbefalede dosisregime af fondaparinux vs. enoxaparin medfører et signifikant fald (54 % [95 % CI, 44 % til 63 %]) i forekomsten af tromboemboliske komplikationer vurderet frem til dag 11 efter indgrebet, uanset den udførte type kirurgi. De fleste endepunkt-hændelser blev diagnosticeret ved planlagt flebografi og bestod især af distal DVT. Forekomsten af proksimal DVT blev dog ligeledes reduceret signifikant. Forekomsten af symptomatiske tromboemboliske komplikationer inklusive PE var ikke signifikant forskellig i behandlingsgrupperne.

I studier, hvor fondaparinux blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før indgrebet, blev der observeret større blødninger hos 2,8 % af de patienter, der fik fondaparinux i den anbefalede dosering, mens der blev set 2,6 % i enoxaparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter opereret for hoftefraktur med efterfølgende profylakse givet 7 dage plus op til 24 dage

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 737 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 7 ± 1 dag efter operation for hoftefraktur. Efter denne periode blev 656 patienter randomiseret til behandling med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller placebo i yderligere 21 ± 2 dage.

Fondaparinux medførte en signifikant reduktion af den generelle forekomst af venøse tromboemboliske komplikationer sammenlignet med placebo [henholdsvis 3 patienter (1,4 %) *versus* 77 patienter (35 %)]. Størstedelen (70/80) af de rapporterede venøse tromboemboliske komplikationer var ikke-symptomatiske tilfælde af DVT, der blev påvist ved flebografi. Fondaparinux medførte også en signifikant reduktion af forekomsten af symptomatiske, venøse tromboemboliske komplikationer (DVT og/eller PE) [henholdsvis 1 patient (0,3 %) *versus* 9 patienter (2,7 %)], herunder to letale tilfælde af PE rapporteret i placebogruppen. Der blev rapporteret større blødninger ved operationsstedet, heraf ingen letale, hos 8 patienter (2,4 %) i behandling med 2,5 mg fondaparinux, mens det blev set hos 2 patienter (0,6 %) i behandling med placebo.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer (VTE) hos patienter, der gennemgår abdominalkirurgi, med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx ved abdominalcancer

I et dobbeltblindt klinisk forsøg blev 2.927 patienter randomiseret til fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller dalteparin 5.000 IE en gang daglig, dog 2.500 IE præoperativt og 2.500 IE postoperativt første gang, i $7 + 2$ dage. De primære operationsområder var colon/rektum, ventrikel, lever og galdeblære. 69 % var cancerkirurgi. Patienter, der blev opereret urologisk (ud over nyrene), gynækologisk, laparoskopisk eller i kar, var ikke med i forsøget.

I dette studie var forekomsten af VTE i alt 4,6 % (47/1.027) med fondaparinux *versus* 6,1 % (62/1.021) med dalteparin: odds risikoreduktion -25,8 % [95 % CI, -49,7 % til 9,5 %]. Forskellen i den totale forekomst af VTE i de to grupper, som ikke var statistisk signifikant, skyldtes hovedsageligt en reduktion i asymptomatisk distal DVT. Forekomsten af symptomatisk DVT var den samme i de behandlede grupper, nemlig 6 patienter (0,4 %) i fondaparinuxgruppen *versus* 5 patienter (0,3 %) i dalteparingruppen. I den store subgruppe af patienter, som gennemgik cancerkirurgi (69 % af patienterne), var forekomsten af VTE 4,7 % i fondaparinuxgruppen *versus* 7,7 % i dalteparingruppen.

Der blev observeret større blødninger hos 3,4 % af patienterne i fondaparinuxgruppen og hos 2,4 % i dalteparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer på grund af immobilisering under akut sygdom

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 839 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 6-14 dage. Forsøget omfattede akut syge patienter i aldersgruppen ≥ 60 år, som forventedes at skulle holde sengen i mindst 4 dage, og som var indlagt på grund af kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) og/eller akut respirationssygdom og/eller akut infektøs eller inflammatorisk sygdom. Fondaparinux nedsatte den generelle forekomst af tromboemboliske komplikationer signifikant sammenlignet med placebo [hhv. 18 patienter (5,6 %) *versus* 34 patienter (10,5 %)]. De fleste hændelser var asymptomatisk distal DVT. Endvidere nedsatte fondaparinux signifikant forekomsten af letal PE ifølge bedømmelse [hhv. 0 patienter (0,0 %) *versus* 5 patienter (1,2 %)]. I hver gruppe observeredes større blødninger hos 1 patient (0,2 %).

Behandling af patienter med akut, symptomatisk, spontan superficiel venetrombose, hvor patienten ikke samtidig har dyb venetrombose (DVT)

Et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg (CALISTO) inkluderede 3002 patienter med en mindst 5 cm lang, akut, symptomatisk, isoleret, spontan superficiel venetrombose i underekstremiteterne, der blev bekræftet ved kompressionsultralyd. Patienter med samtidig DVT eller superficiel venetrombose inden for 3 cm fra den safeno-femorale overgang blev ikke inkluderet i forsøget. Patienter med svært nedsat leverfunktion, svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), lav legemsvægt (< 50 kg), aktiv cancer, symptomatisk PE eller tidligere DVT/PE (< 6 måneder) eller superficiel venetrombose (< 90 dage) blev ekskluderet fra forsøget. Ligeledes blev patienter med superficiel venetrombose associeret med skleroterapi eller som følge af en komplikation til et i.v.-kateter samt patienter med blødningsrisiko ekskluderet.

Patienterne blev randomiseret til fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller placebo i 45 dage samtidig med støttestrømper, analgetika og/eller topikal NSAID. Follow-up fortsatte indtil dag 77. Forsøgspopulationen bestod af 64 % kvinder, havde en medianalder på 58 år, og 4,4 % havde kreatininclearance < 50 ml/min.

Det primære effektmål var sammensat af symptomatisk PE, symptomatisk DVT, forværring af symptomatisk superficiel venetrombose, tilbagevendende symptomatisk superficiel venetrombose eller død inden dag 47. Det primære effektmål blev signifikant reduceret fra 5,9 % hos placebopatienterne til 0,9 % i den gruppe, der fik fondaparinux 2,5 mg [relativ risiko-reduktion: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % til 91,7 % ($p < 0,001$)]. Forekomsten af de enkelte tromboemboliske komponenter i det primære effektmål blev også signifikant reduceret hos fondaparinuxpatienterne: symptomatisk PE [0 (0 %) *versus* 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], symptomatisk DVT [3 (0,2 %) *versus* 18 (1,2 %); relativ risiko-reduktion 83,4 % ($p < 0,001$)], forlængelse af symptomatisk superficiel venetrombose [4 (0,3 %) *versus* 51 (3,4 %); relativ risiko-reduktion 92,2 % ($p < 0,001$)], tilbagevendende symptomatisk superficiel venetrombose [5 (0,3 %) *versus* 24 (1,6 %); relativ risiko-reduktion 79,2 % ($p < 0,001$)].

Mortalitetsraten var lav og ens mellem behandlingsgrupperne med 2 (0,1 %) dødsfald i fondaparinuxgruppen *versus* 1 (0,1 %) dødsfald i placebogruppen.

Virkingen blev opretholdt indtil dag 77 og var konsistent i alle prædefinerede subgrupper, inklusive patienter med åreknuder og patienter med superficiele venetromboser lokaliseret under knæet.

Alvorlige blødninger under behandlingen opstod hos 1 (0,1 %) fondaparinuxpatient og hos 1 (0,1 %) placebo-patient. Kliniske relevante, ikke-alvorlige blødninger opstod hos 5 (0,3) fondaparinuxpatienter og hos 8 (0,5 %) placebopatienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige C_{\max} -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget C_{\max} og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: C_{\max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) og C_{\min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: C_{\max} (mg/l) -0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

Distribution

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en bindingsgrad, der afgøres af den dosisafhængige plasmakoncentration af fondaparinux (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end ATIII, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Biotransformation

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt til forebyggelse af VTE eller behandling af superficiel venetrombose hos denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen, og derfor kan eliminationen af fondaparinux være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædisk operation, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min) er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance mellem sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Nedsat leverfunktion – Efter subkutan injektion af en enkel dosis fondaparinux til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh kategori B) var total (bundet og ubundet) C_{max} og AUC reduceret med henholdsvis 22 % og 39 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Den lave plasmakoncentration af fondaparinux er forklaret med en reduceret binding til ATIII og sekundært til den lave ATIII plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion, der resulterer i en øget renalclearance af fondaparinux. Som følge heraf, forventes koncentrationen af ubundet fondaparinux at forblive uændret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og dosisjustering er derfor ikke nødvendig (baseret på farmakokinetikken).

Fondaparinux' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksikologi med gentagen indgift og gentoksikologi. På grund af begrænset eksponering er de foreliggende dyreforsøg utilstrækkelige til at påvise eventuel effekt på reproduktionstoksikologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Arixtra fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter. Der findes to typer injektionssprøjter:

- Injektionssprøjte med et gult stempel og et automatisk sikkerhedssystem
- Injektionssprøjte med et gult stempel og et manuelt sikkerhedssystem

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Arixtra injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2002

Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er derfor for praktiske formål natriumfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos voksne i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik.

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos voksne, som gennemgår abdominalkirurgi, og som skønnes at have høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx patienter med abdominalcancer (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos voksne, medicinske patienter, som skønnes at være i højrisikogruppen, og som er immobiliserede på grund af akut sygdom såsom hjerteinsufficiens og/eller akutte respirationssygdomme og/eller akut infektiøs eller inflammatorisk sygdom.

Behandling af ustabil angina eller non-ST segment elevations myokardieinfarkt (UA/NSTEMI) hos voksne, hvor en omgående (<120 minutter) invasiv behandling (PCI) ikke er indiceret (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandling af ST segment elevations myokardieinfarkt (STEMI) hos patienter, som behandles med fibrinolyse, eller som initielt ikke får andre former for reperfusionsterapi.

Behandling af voksne med akut, symptomatisk, spontan trombose i en overfladisk vene i underekstremiteterne, hvor patienten ikke samtidig har dyb venetrombose (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der gennemgår større ortopædisk eller abdominal operation

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg en gang daglig, som indgives postoperativt som subkutan injektion.

Startdosis bør gives 6 timer postoperativt, forudsat der er tilfredsstillende hæmostase.

Behandlingen skal fortsættes, indtil risikoen for tromboemboliske komplikationer er aftaget. Normalt vil det være, indtil patienten ikke længere er sengeliggende, dvs. mindst 5-9 dage efter operationen. Erfaringen viser, at for patienter, der har fået foretaget hoftefrakturkirurgi, er der fortsat risiko for tromboemboliske komplikationer 9 dage efter operationen. Hos disse patienter skal behandlingen med fondaparinux forlænges profylaktisk i op til yderligere 24 dage (se pkt. 5.1).

Medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer ud fra en individuel risikovurdering

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg en gang daglig, der indgives som subkutan injektion. Et behandlingsforløb på 6-14 dage er undersøgt ved klinisk brug hos medicinske patienter (se pkt. 5.1).

Behandling af ustabil angina/non-ST segment elevations myokardieinfarkt (UA/NSTEMI)

Den anbefalede fondaparinuxdosis er 2,5 mg daglig, administreret som subkutan injektion.

Behandlingen bør initieres så hurtigt som muligt efter diagnosen og fortsættes i op til maksimalt 8 dage, eller indtil patienten udskrives, såfremt dette sker tidligere.

Hvis en patient skal have foretaget perkutan koronarintervention (PCI), skal ufraktioneret heparin (UFH) administreres under PCI i henhold til standardpraksis under hensyntagen til patientens potentielle risiko for blødninger, inklusive tiden fra den sidste fondaparinuxdosis (se pkt. 4.4). Tidspunktet for genoptagelse af subkutan fondaparinux efter fjernelse af sheath bør besluttes ud fra en klinisk vurdering. I det tilgrundliggende UA/NSTEMI-studie blev fondaparinuxbehandlingen ikke genoptaget før tidligst 2 timer efter fjernelsen af sheath.

Behandling af ST segment elevations myokardieinfarkt (STEMI)

Den anbefalede fondaparinuxdosis er 2,5 mg daglig. Den første fondaparinuxdosis skal administreres intravenøst, og efterfølgende doser skal administreres som subkutan injektion. Behandlingen bør initieres så hurtigt som muligt efter diagnosen og fortsættes i op til maksimalt 8 dage, eller indtil patienten udskrives, såfremt dette sker tidligere.

Hvis en patient skal have foretaget en ikke-primær PCI, skal der administreres ufraktioneret heparin (UFH) i henhold til standardpraksis under hensyntagen til patientens potentielle risiko for blødninger, inklusive tiden fra den sidste fondaparinuxdosis (se pkt. 4.4). Tidspunktet for genoptagelse af subkutan fondaparinux efter fjernelse af sheath bør besluttes ud fra en klinisk vurdering. I det tilgrundliggende STEMI-studie blev fondaparinuxbehandlingen ikke genoptaget før tidligst 3 timer efter fjernelsen af sheath.

• *Patienter, der skal have foretaget koronararteriebypass-operation (CABG-operation)*

For STEMI- eller UA/NSTEMI-patienter, som skal have foretaget koronararteriebypass-operation (CABG-operation), bør fondaparinux om muligt ikke gives i de 24 timer umiddelbart før operationen, og det kan genoptages 48 timer efter operationen.

Behandling af trombose i en overfladisk vene (superficiel venetrombose)

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg en gang daglig givet som subkutan injektion. Patienter, der er egnede til behandling med fondaparinux 2,5 mg, bør have en akut, symptomatisk, isoleret, spontan superficiel venetrombose i underekstremiteterne, der er mindst 5 cm lang, og som er dokumenteret ved en ultralydsundersøgelse eller ved en anden objektiv metode. Behandlingen bør initieres hurtigst muligt efter diagnosticering og efter udelukkelse af en samtidig dyb venetrombose (DVT) eller superficiel venetrombose inden for 3 cm fra den safeno-femorale overgang. Behandlingen bør fortsætte i mindst 30 dage og maksimalt i 45 dage hos patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis patienten ønsker det og er i stand til det, kan patienten anbefales selv at injicere præparatet. Lægen skal i så fald tydeligt instruere patienten i, hvordan præparatet skal injiceres.

• *Patienter, der skal opereres eller have foretaget andre invasive indgreb*

Hvis det er muligt, bør fondaparinux ikke gives til patienter med superficiel venetrombose i 24 timer før operation eller andre invasive indgreb. Behandlingen med fondaparinux kan genoptages mindst 6 timer efter operationen, hvis hæmostase er opnået.

Særlige befolkningsgrupper

Forebyggelse af VTE efter operation

Hos patienter, der gennemgår en operation, skal tidspunktet for første injektion af fondaparinux overholdes nøje hos de af patienterne, der er ≥ 75 år og/eller har en legemsvægt < 50 kg og/eller med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance i intervallet 20-50 ml/min.

Den første dosis fondaparinux bør ikke gives tidligere end 6 timer efter incisionslukning. Injektionen må ikke gives, med mindre der er tilfredsstillende hæmostase (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

- *Forebyggelse af VTE* - Fondaparinux må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig hos patienter med kreatininclearance på 20-50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Fondaparinux må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosisreduktion er ikke påkrævet for patienter med kreatininclearance > 20 ml/min.
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig hos patienter med kreatininclearance på 20-50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min). Sikkerheden og virkningen af 1,5 mg er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

- *Forebyggelse af VTE og behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser på denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Sikkerheden og virkningen af fondaparinux hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt, hvorfor fondaparinux ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Lav legemsvægt

- *Forebyggelse af VTE og behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Patienter med en legemsvægt < 50 kg har en øget blødningsrisiko. Udskillelse af fondaparinux aftager med vægten. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Sikkerheden og virkningen af fondaparinux hos patienter med en legemsvægt på mindre end 50 kg er ikke blevet undersøgt, hvorfor fondaparinux ikke anbefales til disse patienter (se pkt. 4.4).

Administration

- *Subkutan administration*

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte, inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vinkelret i hudfolden, der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

- *Intravenøs administration (første dosis for patienter, der kun har STEMI)*
Intravenøs administration skal gives direkte i en eksisterende intravenøs adgang eller ved anvendelse af en lille (25 eller 50 ml) minipose med 0,9 % saltopløsning. For at undgå tab af det aktive stof fra den fyldte injektionssprøjte skal luftboblen ikke presses ud før injektionen. Efter injektionen skal det intravenøse slangesystem skylles godt igennem med saltopløsning for at sikre, at alt aktivt stof er indgivet. Ved brug af miniposer skal infusionen gives over 1-2 minutter.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- aktiv klinisk betydende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion defineret som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux må ikke administreres intramuskulært.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal < 50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

- *Til forebyggelse af VTE* - Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Samtidig behandling med vitamin K-antagonister bør gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfapyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.
- *Til behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er i samtidig behandling med andre præparater, der øger risikoen for blødninger (fx GP-IIb/IIIa-hæmmere eller fibrinolytika).
- *Til behandling af superficiel venetrombose* - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er i samtidig behandling med andre præparater, der øger risikoen for blødning.

PCI og risiko for kateterrelateret trombose

STEMI-patienter, som gennemgår primær PCI, bør ikke behandles med fondaparinux før og under PCI-proceduren. Tilsvarende bør UA/NSTEMI-patienter med livstruende lidelser, der kræver akut revaskularisering, ikke behandles med fondaparinux hverken før eller under PCI-proceduren. Det drejer sig om patienter med behandlingsrefraktær eller tilbagevendende angina og ledsagende dynamiske ST-forandringer, hjerteinsufficiens, livstruende arytmier eller hæmodynamisk ustabilitet.

UA/NSTEMI- og STEMI-patienter, som skal have foretaget en ikke-primær PCI, bør ikke behandles med fondaparinux som eneste antikoagulant under PCI-proceduren, da der er øget risiko for kateterrelateret trombose (se pkt. 5.1 - Kliniske studier). Adjuverende behandling med UFH skal derfor anvendes under ikke-primær PCI i overensstemmelse med standardpraksis (se pkt. 4.2 - Dosering).

Patienter med superficiel venetrombose

Før opstart af behandling med fondaparinux skal det bekræftes, at den superficiele venetrombose er mere end 3 cm fra den safeno-femorale overgang. Samtidig bør DVT udelukkes ved kompressionsultralyd eller objektive metoder. Der er ingen data for brug af fondaparinux 2,5 mg til patienter med superficiel venetrombose med samtidig DVT eller med superficiel venetrombose inden for 3 cm fra den safeno-femorale overgang (se pkt. 4.2 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen af fondaparinux 2,5 mg er ikke undersøgt i følgende grupper:

- patienter med superficiel venetrombose efter skleroterapi eller som følge af komplikationer til et intravenøst kateter
- patienter med tilfælde af superficiel venetrombose inden for de sidste 3 måneder
- patienter med tilfælde af venøse tromboemboliske sygdomme inden for de sidste 6 måneder
- patienter med aktiv cancer (se pkt. 4.2 og 5.1).

Spinal-/epiduralanæstesi

Ved større ortopædiske operationer er det ikke muligt ved samtidig brug af fondaparinux og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur at udelukke forekomsten af epidurale eller spinale hæmatomer, som kan føre til langvarig eller permanent paralys.

Risikoen for disse sjældne hændelser kan være højere ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af andre lægemidler, som påvirker hæmostasen.

Ældre patienter

Den ældre befolkning har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

- *Forebyggelse af VTE og behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Patienter med en legemsvægt <50 kg har en øget blødningsrisiko. Udskillelse af fondaparinux aftager med vægten. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* – Der er ingen kliniske data for brug af fondaparinux til behandling af superficiel venetrombose hos patienter med en legemsvægt lavere end 50 kg. Derfor anbefales fondaparinux ikke til behandling af superficiel venetrombose hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Fondaparinux udskilles hovedsageligt via nyrerne.

- *Forebyggelse af VTE* - Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har øget risiko for blødning og VTE, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved behandling (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2). Der er kun begrænsede kliniske data for patienter med kreatininclearance mindre end 30 ml/min.
- *Behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Der er kun begrænsede kliniske data vedrørende behandling af UA/NSTEMI og STEMI med 2,5 mg fondaparinux daglig til patienter med kreatininclearance mellem 20 og 30 ml/min. Lægen skal derfor afgøre, om fordelene ved behandling vejer tungere end risikoen (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).
- *Behandling af superficiel venetrombose* – Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance <20 ml/min (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig hos patienter med kreatininclearance på 20-50 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerheden og virkningen af 1,5 mg er ikke blevet undersøgt.

Svært nedsat leverfunktion

- *Forebyggelse af VTE og behandling af UA/NSTEMI og STEMI* - Dosisjustering af fondaparinux er ikke nødvendig. Man skal dog overveje brugen af fondaparinux nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes mangel på koagulationsfaktorer hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
- *Behandling af superficiel venetrombose* - Der er ingen kliniske data for brug af fondaparinux til behandling af superficiel venetrombose hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor anbefales fondaparinux ikke til behandling af superficiel venetrombose hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med HIT i anamnesen. Virkning og sikkerhed af fondaparinux er ikke formelt undersøgt hos patienter med HIT II. Fondaparinux binder ikke til trombocytfaktor 4, og giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Latexallergi

Kanylehylsteret på den fyldte injektionssprøjte kan indeholde latex, som kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia (warfarin), trombocytfunctions hæmmende midler (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin har ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier var fondaparinuxdosis (10 mg) højere end anbefalet for de aktuelle indikationer. Fondaparinux udviste ingen indflydelse på warfarins INR-aktivitet eller på blødningstiden ved behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam, ligesom digoxins farmakokinetik ved steady state ikke påvirkedes.

Opfølgende behandling med andre antikoagulantia

Hvis den opfølgende behandling indledes med heparin eller lavmolekylært heparin, skal den første injektion generelt gives dagen efter den sidste injektion af fondaparinux.

Hvis der er behov for opfølgende behandling med vitamin K-antagonist, skal behandlingen med fondaparinux fortsættes, indtil den tilsigtede værdi for INR nås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, men om fondaparinux udskilles i human modermælk vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for fondaparinux' effekt på human fertilitet. Dyreforsøg viser ingen tegn på påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De almindeligste alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved brug af fondaparinux, er blødningskomplikationer (forskellige steder, herunder sjældne tilfælde af intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger) samt anæmi. Fondaparinux bør bruges med forsigtighed til patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Sikkerheden ved fondaparinux er blevet evalueret hos:

- 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 3 uger efter indledende profylakse på 1 uge (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patienter, der fik foretaget abdominal kirurgi og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patienter, der blev behandlet for UA eller NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patienter, der blev behandlet for STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patienter, der blev behandlet for venøs tromboemboli og behandlet med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra indikationernes kirurgiske og medicinske kontekst. Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret i AKS-programmet, stemmer overens med de bivirkninger, som er identificeret ved forebyggelse af VTE.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sjælden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			postoperativ sårinfektion
<i>Blod og lymfesystem</i>	anæmi, postoperativ blødning, uterine og vaginale blødninger*, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom, gingival blødning, purpura, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmartrose*, blødning i øjet*, blå mærker*	trombocytopeni, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulationsforstyrrelse	retroperitoneal blødning*, blødning i leveren, intrakranial/intracerebral blødning*
<i>Immunsystemet</i>			allergisk reaktion (inklusive meget sjældne tilfælde af angioødem, anafylaktoid/anafylaktisk reaktion)

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig (≥1/100, <1/10)	ikke almindelig (≥1/1 000, <1/100)	sjælden (≥1/10 000, <1/1 000)
<i>Metabolisme og ernæring</i>			hypokaliæmi, forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) ^{1*}
<i>Nervesystemet</i>		hovedpine	uro, konfusion, svimmelhed, døsigthed, vertigo
<i>Vaskulære sygdomme</i>			hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		dyspnø	hoste
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		kvalme, opkastning	mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diarré
<i>Lever og galdeveje</i>		abnorm leverfunktionstest, forhøjede leverenzymer	bilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv</i>		erythematøst udslæt, pruritus	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		ødem, perifert ødem, smerter, feber, bryst smerter, sårsekretion	reaktion på administrationsstedet, smerter i benene, træthed, rødme, synkope, hedeture, genitalt ødem

⁽¹⁾ NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

* Bivirkninger forekom ved højere doser, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Der blev jævnligt rapporteret om blødninger blandt patienter med UA/NSTEMI og STEMI. Incidensen af erklæret svær blødning var 2,1 % (fondaparinux) versus 4,1 % (enoxaparin) til og med dag 9 i fase III-undersøgelsen for UA/NSTEMI, og incidensen af erklæret svær blødning ifølge modificerede TIMI-kriterier var 1,1 % (fondaparinux) versus 1,4 % (kontrol [UFH/placebo]) til og med dag 9 i fase III-undersøgelsen for STEMI.

I fase III-undersøgelsen for UA/NSTEMI var de hyppigst rapporterede bivirkninger udover blødning (der blev rapporteret hos mindst 1 % af alle patienter, som fik fondaparinux) hovedpine, bryst smerter og atrieflimren.

I fase III-undersøgelsen med STEMI-patienter var de hyppigst rapporterede bivirkninger udover blødning (der blev rapporteret hos mindst 1 % af alle patienter, som fik fondaparinux), atrieflimren, feber, bryst smerter, hovedpine, ventrikulær takykardi, opkastning og hypotension.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Fondaparinux i doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen. Der er ingen kendt antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaphorese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamisk virkning

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (ATIII)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til ATIII øger fondaparinux ATIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I 2,5 mg dosis påvirker fondaparinux ikke rutine-koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærbloodningstiden. Der er dog set sjældne spontane tilfælde af aPTT-forlængelse.

Fondaparinux giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni (HIT). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Kliniske studier

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter ved større ortopædkirurgi i underekstremiteterne efter op til 9 dages behandling

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram var tilrettelagt med henblik på at påvise virkningen af fondaparinux til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE), dvs. proksimal og distal DVT og lungeemboli (PE) hos patienter, som skulle have foretaget større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik. Over 8.000 patienter (hoftefraktur: n=1711; hoftealloplastik: n=5829; større knæoperationer: n=1367) blev inkluderet i kontrollerede kliniske fase II- og III-studier. Fondaparinux 2,5 mg en gang daglig med første administration 6-8 timer postoperativt blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før kirurgi, eller 30 mg to gange daglig med første administration 12-24 timer efter kirurgi.

En analyse af de samlede data fra disse studier fandt, at det anbefalede dosisregime af fondaparinux vs. enoxaparin medfører et signifikant fald (54 % [95 % CI, 44 % til 63 %]) i forekomsten af tromboemboliske komplikationer vurderet frem til dag 11 efter indgrebet. Dette var uanset den udførte type kirurgi. De fleste endepunkt-hændelser blev diagnosticeret ved planlagt flebografi og bestod især af distal DVT. Forekomsten af proksimal DVT blev dog ligeledes reduceret signifikant. Forekomsten af symptomatiske tromboemboliske komplikationer inklusive PE var ikke signifikant forskellig i behandlingsgrupperne.

I studier, hvor fondaparinux blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før indgrebet, blev der observeret større blødninger hos 2,8 % af de patienter, der fik fondaparinux i den anbefalede dosering, mens der blev set 2,6 % i enoxaparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter opereret for hoftefraktur med efterfølgende profylakse givet 7 dage plus op til 24 dage

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 737 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 7 ± 1 dag efter operation for hoftefraktur. Efter denne periode blev 656 patienter randomiseret til behandling med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller placebo i yderligere 21 ± 2 dage.

Fondaparinux medførte en signifikant reduktion af den generelle forekomst af venøse tromboemboliske komplikationer sammenlignet med placebo [henholdsvis 3 patienter (1,4 %) *versus* 77 patienter (35 %)]. Størstedelen (70/80) af de rapporterede venøse tromboemboliske komplikationer var ikke-symptomatiske tilfælde af DVT, der blev påvist ved flebografi. Fondaparinux medførte også en signifikant reduktion af forekomsten af symptomatiske, venøse tromboemboliske komplikationer (DVT og/eller PE) [henholdsvis 1 patient (0,3 %) *versus* 9 patienter (2,7 %)], herunder to letale tilfælde af PE rapporteret i placebogruppen. Der blev observeret større blødninger ved operationsstedet, heraf ingen letale, hos 8 patienter (2,4 %) i behandling med 2,5 mg fondaparinux, mens det blev set hos 2 patienter (0,6 %) i behandling med placebo.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer (VTE) hos patienter, der gennemgår abdominalkirurgi, med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx ved abdominalcancer

I et dobbeltblindt klinisk forsøg blev 2.927 patienter randomiseret til fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller dalteparin 5.000 IE en gang daglig, dog 2.500 IE præoperativt og 2.500 IE postoperativt første gang, i $7 + 2$ dage. De primære operationsområder var colon/rektum, ventrikel, lever og galdeblære. 69 % var cancerkirurgi. Patienter, der blev opereret urologisk (ud over nyrene), gynækologisk, laparoskopisk eller i kar, var ikke med i forsøget.

I dette forsøg var forekomsten af VTE i alt 4,6 % (47/1.027) med fondaparinux *versus* 6,1 % (62/1.021) med dalteparin: odds risikoreduktion -25,8 % [95 % CI, -49,7 % til 9,5 %]. Forskellen i den totale forekomst af VTE i de to grupper, som ikke var statistisk signifikant, skyldtes hovedsageligt en reduktion i asymptomatisk distal DVT. Forekomsten af symptomatisk DVT var den samme i de behandlede grupper, nemlig 6 patienter (0,4 %) i fondaparinuxgruppen *versus* 5 patienter (0,3 %) i dalteparingruppen. I den store subgruppe af patienter, som gennemgik cancerkirurgi (69 % af patienterne), var forekomsten af VTE 4,7 % i fondaparinuxgruppen *versus* 7,7 % i dalteparingruppen.

Der blev observeret større blødninger hos 3,4 % af patienterne i fondaparinuxgruppen og 2,4 % i dalteparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer på grund af immobilisering under akut sygdom

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 839 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 6-14 dage. Forsøget omfattede akut syge patienter i aldersgruppen ≥ 60 år, som forventedes at skulle holde sengen i mindst 4 dage, og som var indlagt på grund af kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) og/eller akut respirationssygdom og/eller akut infektiøs eller inflammatorisk sygdom. Fondaparinux nedsatte den generelle forekomst af tromboemboliske komplikationer signifikant sammenlignet med placebo [hhv. 18 patienter (5,6 %) *versus* 34 patienter (10,5 %)]. De fleste hændelser var asymptomatisk distal DVT. Endvidere nedsatte fondaparinux signifikant forekomsten af letal PE ifølge bedømmelse [hhv. 0 patienter (0,0 %) *versus* 5 patienter (1,2 %)]. I hver gruppe observeredes større blødninger hos 1 patient (0,2 %).

Behandling af ustabil angina eller non-ST segment elevations myokardieinfarkt (UA/NSTEMI)

OASIS 5 var en dobbeltblindet, randomiseret, noninferioritetsundersøgelse af fondaparinux 2,5 mg subkutant en gang daglig *versus* enoxaparin 1 mg/kg subkutant to gange daglig til ca. 20.000 patienter med UA/NSTEMI. Alle patienter fik medicinsk UA/NSTEMI-standardbehandling, 34 % fik foretaget PCI, og 9 % fik foretaget CABG. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 5,5 dage i gruppen, som fik fondaparinux, og 5,2 dage i gruppen, som fik enoxaparin. Hvis der blev foretaget PCI, fik patienterne enten intravenøs fondaparinux (fondaparinuxpatienter) eller vægtbaseret intravenøs UFH (enoxaparinpatienter) som tillægsbehandling, afhængig af tidspunktet for den sidste subkutane dosis og planlagt administration af GP-IIb/IIIa-hæmmere. Patienternes gennemsnitsalder var 67 år og ca. 60 %

var mindst 65 år. Ca. 40 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 og < 80 ml/min), og ca. 17 % havde moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og < 50 ml/min).

Det primære sammensatte endepunkt var død, myokardieinfarkt (MI) og refraktær iskæmi (RI) senest 9 dage efter randomisering. I fondaparinuxgruppen forekom det primære sammensatte endepunkt blandt 5,8 % af patienterne sammenlignet med 5,7 % blandt de patienter, der blev behandlet med enoxaparin (hazard ratio 1,01; 95 % CI, 0,90-1,13; ensidet-noninferioritets-p-værdi = 0,003).

På dag 30 reducerede fondaparinux signifikant den samlede mortalitetsincidens fra 3,5 % for enoxaparin til 2,9 % (hazard ratio 0,83; 95 % CI, 0,71-0,97; $p = 0,02$). Virkningen af fondaparinux og enoxaparin på MI- og RI-incidensen var ikke statistisk forskellig.

På dag 9 var incidensen af svær blødning for fondaparinux og enoxaparin hhv. 2,1 % og 4,1 % (hazard ratio 0,52; 95 % CI, 0,44-0,61; $p < 0,001$).

Effektparametrene og resultaterne vedrørende svær blødning var konsistent mellem de præspecificerede undergrupper, så som ældre patienter med nedsat nyrefunktion og ved samtidig administration af trombocytageragationshæmmere (aspirin, thienopyridiner eller GP-IIb/IIIa-hæmmere).

I undergruppen af patienter, der blev behandlet med fondaparinux eller enoxaparin, og som fik foretaget PCI, var incidensen af død/MI/RI hhv. 8,8 % og 8,2 % 9 dage efter randomiseringen (hazard ratio 1,08; 95 % CI, 0,92-1,27). Incidensen af svær blødning i denne undergruppe var på dag 9 hhv. 2,2 % og 5,0 % (hazard ratio 0,43; 95 % CI, 0,33-0,57) for fondaparinux og enoxaparin. Forekomsten af trombose, vurderet som værende kateterrelateret, var for patienter, der fik foretaget PCI, hhv. 1,0 % i fondaparinux-gruppen og 0,3 % i enoxaparin-gruppen.

Behandling af ustabil angina (UA) eller non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) hos patienter, som efterfølgende har gennemgået PCI med adjuverende UFH

I et forsøg med 3.235 højrisiko-patienter med UA/NSTEMI, for hvem der var planlagt angiografi, og som blev behandlet med ikke-blind fondaparinux (OASIS 8/FUTURA), blev de 2.026 patienter, for hvem PCI var indiceret, randomiseret til at få adjuverende behandling med UFH (ét af to dobbeltblinde doseringsregimer). Alle inkluderede patienter fik fondaparinux 2,5 mg subkutant én gang dagligt i op til 8 dage eller indtil udskrivning. Randomiserede patienter fik enten "lavdosis"-UFH-regimet (50 E/kg uanset brug af planlagt GPIIb/IIIa; ikke ACT-vejledt) eller "standarddosis"-UFH-regimet (ingen brug af GPIIb/IIIa: 85 E/kg, ACT-vejledt; planlagt brug af GPIIb/IIIa: 60 E/kg, ACT-vejledt) umiddelbart inden påbegyndelse af PCI.

Baselinekarakteristika og behandlingsvarighed med fondaparinux var sammenlignelige i de to UFH-grupper. Mediansdosis af UFH var for patienter randomiseret til "standarddosis"-UFH-regimet og "lavdosis"-UFH-regimet henholdsvis 85 U/kg og 50 U/kg.

Det primære udfald var en kombination af peri-PCI (defineret som randomiseringstidspunkt op til 48 timer efter PCI) bedømt større eller mindre blødning eller større komplikationer på det vaskulære adgangssted.

Udfald	Incidens		Odds ratio ¹ (95 % CI)	p-værdi
	Lavdosis-UFH N = 1.024	Standarddosis-UFH N = 1.002		
Primær Peri-PCI større eller mindre blødning eller større komplikationer på det vaskulære adgangssted	4,7 %	5,8 %	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundær				
Peri-PCI større blødning	1,4 %	1,2 %	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Peri-PCI mindre blødning	0,7 %	1,7 %	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Større komplikationer på det vaskulære adgangssted	3,2 %	4,3 %	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Peri-PCI større blødning eller død, MI eller TVR ved dag 30	5,8 %	3,9 %	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Død, MI eller TVR ved dag 30	4,5 %	2,9 %	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Lavdosis/standarddosis

Bemærk: MI – myokardieinfarkt. TVR - revaskularisering af det behandlede kar.

Hypigheden af trombose, vurderet som værende kateterrelateret, var 0,1 % (1/1.002) og 0,5 % (5/1.024) hos patienter, som blev randomiseret til henholdsvis "standarddosis"- og "lavdosis"-UFH under PCI. 4 (0,3 %) ikke-randomiserede patienter oplevede trombe i det diagnostiske kateter under koronarangiografi. 12 (0,37 %) inkluderede patienter oplevede trombe i den arterielle sheath; af disse blev 7 rapporteret under angiografi, og 5 blev rapporteret under PCI.

Behandling af ST-segment-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI)

OASIS 6 var en dobbeltblindet, randomiseret undersøgelse til vurdering af sikkerhed og Virkning ved subkutan administration af fondaparinux 2,5 mg en gang daglig *versus* sædvanlig behandling (placebo (47 %) eller UFH (53 %)) blandt ca. 12.000 patienter med STEMI. Alle patienter modtog standardbehandling for STEMI, i form af primær PCI (31 %), fibrinolyse (45 %) eller ingen reperfusion (24 %). Af de patienter, som blev behandlet med fibrinolyse, blev 84 % behandlet med et ikke-fibrinselektivt fibrinolytikum (overvejende streptokinase). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 6,2 dage for fondaparinux. Patienternes gennemsnitsalder var 61 år, og ca. 40 % var mindst 65 år eller ældre. Ca. 40 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min), og ca. 14 % havde moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 til < 50 ml/min).

Det primære sammensatte endepunkt var død og reinfarkt (re-MI) senest 30 dage efter randomisering. Fondaparinux reducerede incidensen af død/re-MI efter 30 dage signifikant, fra 11,1 % i kontrolgruppen til 9,7 % i fondaparinuxgruppen (hazard ratio 0,86; 95 % CI, 0,77-0,96; $p = 0,008$).

I det prædefinerede stratum, som blev anvendt til at sammenligne fondaparinux med placebo (dvs. patienter, der blev behandlet med ikke-fibrinselektivt fibrinolytika (77,3), ingen reperfusion (22 %), fibrinselektive fibrinolytika (0,3 %), primær PCI (0,4 %)), var incidensen af død/re-MI efter 30 dage signifikant reduceret fra 14,0 % for placebo til 11,3 % (hazard ratio 0,80; 95 % CI, 0,69-0,93; $p = 0,003$).

I det prædefinerede stratum, som blev anvendt til at sammenligne fondaparinux med UFH (patienter behandlet med primær PCI (58,5 %), fibrinselektive fibrinolytika (13 %), ikke-fibrinselektive fibrinolytika (2,6 %) og ingen reperfusion (25,9 %)), var virkningen af fondaparinux og UFH på incidensen af død/re-MI på dag 30 ikke statistisk forskellig; hhv. 8,3 % *versus* 8,7 % (hazard ratio 0,94; 95 % CI, 0,79-1,11; $p = 0,460$). For undergruppen i dette stratum, som enten fik fibrinolyse eller ingen reperfusion (dvs. de patienter, som ikke fik foretaget primær PCI), var incidensen for død/re-MI efter 30 dage signifikant reduceret fra 14,3 % for UFH til 11,5 % for fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95 % CI 0,64-0,98; $p = 0,03$).

Den samlede mortalitetsincidens efter 30 dage var ligeledes signifikant reduceret fra 8,9 % for kontrolgruppen til 7,8 % i fondaparinuxgruppen (hazard ratio 0,87; 95 % CI, 0,77-0,98; $p = 0,02$). Forskellen i mortalitet var signifikant i stratum 1 (sammenlignet med placebo) men ikke i stratum 2 (sammenlignet med UFH). Den mortalitetsgevinst, der blev observeret i fondaparinuxgruppen, blev opretholdt til slutningen af opfølgingsperioden ved dag 180.

Hos patienter, som blev revaskulariseret med fibrinolytika, reducerede fondaparinux incidensen af død/re-MI signifikant efter 30 dage fra 13,6 % for kontrolgruppen til 10,9 % (hazard ratio 0,79; 95 % CI, 0,68-0,93; $p=0,003$). Blandt patienter, som initielt ikke fik reperfusion, reducerede fondaparinux incidensen af død/re-MI signifikant efter 30 dage fra 15 % for kontrolgruppen til 12,1 % for fondaparinuxgruppen (hazard ratio 0,79; 95 % CI, 0,65 - 0,97; $p=0,023$). For patienter, der blev behandlet med primær PCI, var der ikke signifikant forskel i incidensen af død/re-MI efter 30 dage mellem de to grupper [hhv. 6,0 % i fondaparinuxgruppen *versus* 4,8 % i kontrolgruppen; hazard ratio 1,26; 95 % CI, 0,96; 1,66].

På dag 9 var incidensen af alvorlig blødning 1,1 % for patienter, som var blevet behandlet med fondaparinux og 1,4 % for patienter i kontrolgruppen. For patienter, som fik fibrinolyse, opstod der alvorlige blødninger blandt 1,3 % af fondaparinuxpatienter og 2,0 % af patienterne i kontrolgruppen. For patienter som initielt ikke fik reperfusion, var incidensen for alvorlig blødning 1,2 % for fondaparinux *versus* 1,5 % i kontrolgruppen. For patienter, som var blevet behandlet med primær PCI, var incidensen af alvorlig blødning 1,0 % for fondaparinux og 0,4 % i kontrolgruppen.

Hypigheden af trombose, vurderet som værende kateterrelateret, var for patienter, der fik foretaget primær PCI, henholdsvis 1,2 % for patienter i fondaparinuxgruppen og 0 % i kontrolgruppen.

Effektparametre og resultater af alvorlig blødning var konsistent mellem de præspecificerede undergrupper, så som ældre patienter med nedsat nyrefunktion og samtidig administration af trombocytageragationshæmmere (aspirin, thienopyridin).

Behandling af patienter med akut, symptomatisk, spontan superficiel venetrombose, hvor patienten ikke samtidig har dyb venetrombose (DVT)

Et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg (CALISTO) inkluderede 3002 patienter med en mindst 5 cm lang, akut, symptomatisk, isoleret, spontan superficiel venetrombose i underekstremiteterne, der blev bekræftet ved kompressionsultralyd. Patienter med samtidig DVT eller superficiel venetrombose inden for 3 cm fra den safeno-femorale overgang blev ikke inkluderet i forsøget. Patienter med svært nedsat leverfunktion, svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min), lav legemsvægt (<50 kg), aktiv cancer, symptomatisk PE eller tidligere DVT/PE (<6 måneder) eller superficiel venetrombose (<90 dage) blev ekskluderet fra forsøget. Ligeledes blev patienter med superficiel venetrombose associeret med skleroterapi eller som følge af en komplikation til et i.v.-kateter samt patienter med blødningsrisiko ekskluderet.

Patienterne blev randomiseret til fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller placebo i 45 dage samtidig med støttestrømper, analgetika og/eller topikal NSAID. Follow-up fortsatte indtil dag 77. Forsøgspopulationen bestod af 64 % kvinder, havde en medianalder på 58 år, og 4,4 % havde kreatininclearance <50 ml/min.

Det primære effektmål var sammensat af symptomatisk PE, symptomatisk DVT, forværring af symptomatisk superficiel venetrombose, tilbagevendende symptomatisk superficiel venetrombose eller død inden dag 47. Det primære effektmål blev signifikant reduceret fra 5,9 % hos placebopatienterne til 0,9 % i den gruppe, der fik fondaparinux 2,5 mg [relativ risiko-reduktion: 85,2 %; 95 % CI, 73,7 % til 91,7 % ($p<0,001$)]. Forekomsten af de enkelte tromboemboliske komponenter i det primære effektmål blev også signifikant reduceret hos fondaparinuxpatienterne: symptomatisk PE [0 (0 %) *versus* 5 (0,3 %) ($p=0,031$)], symptomatisk DVT [3 (0,2 %) *versus* 18 (1,2 %); relativ risiko-reduktion 83,4 % ($p<0,001$)], forlængelse af symptomatisk superficiel venetrombose [4 (0,3 %) *versus* 51 (3,4 %); relativ risiko-reduktion 92,2 % ($p<0,001$)], tilbagevendende symptomatisk superficiel venetrombose [5 (0,3 %) *versus* 24 (1,6 %); relativ risiko-reduktion 79,2 % ($p<0,001$)].

Mortalitetsraten var lav og ens mellem behandlingsgrupperne med 2 (0,1 %) dødsfald i fondaparinuxgruppen *versus* 1 (0,1 %) dødsfald i placebogruppen.

Virkingen blev opretholdt indtil dag 77 og var konsistent i alle prædefinerede subgrupper, inklusive patienter med åreknuder og patienter med superficiele venetromboser lokaliseret under knæet.

Alvorlige blødninger under behandlingen opstod hos 1 (0,1 %) fondaparinuxpatient og hos 1 (0,1 %) placebo-patient. Kliniske relevante, ikke-alvorlige blødninger opstod hos 5 (0,3) fondaparinuxpatienter og hos 8 (0,5 %) placebopatienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige C_{\max} -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig subkutan dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget C_{\max} og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: C_{\max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) og C_{\min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: C_{\max} (mg/l) -0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

Distribution

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en bindingsgrad, der afgøres af den dosisafhængige plasmakoncentration af fondaparinux (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end ATIII, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Biotransformation

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt til forebyggelse af VTE eller behandling af superficiel venetrombose eller akut koronarsyndrom (AKS) hos denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen, og derfor kan eliminationen af fondaparinux være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædisk operation, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min) er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat

nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance mellem sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Nedsat leverfunktion - Efter subkutan injektion af en enkel dosis fondaparinux til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh kategori B) var total (bundet og ubundet) C_{max} og AUC reduceret med henholdsvis 22 % og 39 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Den lave plasmakoncentration af fondaparinux er forklaret med en reduceret binding til ATIII og sekundært til den lave ATIII plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion, der resulterer i en øget renalclearance af fondaparinux. Som følge heraf, forventes koncentrationen af ubundet fondaparinux at forblive uændret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og dosisjustering er derfor ikke nødvendig (baseret på farmakokinetikken).

Fondaparinux' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksikologi med gentagen indgift og gentoksikologi. På grund af begrænset eksponering er de foreliggende dyreforsøg utilstrækkelige til at påvise eventuel effekt på reproduktionstoksikologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Hvis fondaparinuxnatrium tilsættes en minipose med 0,9 % saltopløsning bør infusionen ideelt set gives straks, men den kan opbevares ved stuetemperatur i op til 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Arixtra fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter. Der findes to typer injektionssprøjter:

- Injektionssprøjte med et blå stempel og et automatisk sikkerhedssystem
- Injektionssprøjte med et blå stempel og et manuelt sikkerhedssystem

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte. Intravenøs administration bør ske i en eksisterende intravenøs linje enten direkte eller ved brug af en lille (25 eller 50 ml) minipose med 0,9 % saltopløsning.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i subkutan selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Arixtra injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvæske.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne med akut dyb venetrombose (DVT) og behandling af akut lungeemboli (PE), undtagen hos patienter med ustabil hæmodynamik eller patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af fondaparinux (til patienter med legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) er 7,5 mg en gang daglig som subkutan injektion. Til patienter, der vejer < 50 kg, er den anbefalede dosis 5 mg. Til patienter, der vejer > 100 kg, er den anbefalede dosis 10 mg.

Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, og indtil oral antikoagulation er tilfredsstillende (INR-værdier, international normaliseret ratio, 2-3). Samtidig behandling med orale antikoagulantia bør indledes snarest muligt og fortrinsvis i løbet af 72 timer. I kliniske forsøg varede behandlingen i gennemsnit 7 dage, og der er begrænset klinisk erfaring med behandling ud over 10 dage.

Særlige befolkningsgrupper

Ældre patienter - Dosisjustering er ikke nødvendig. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til patienter ≥ 75 år, da nyrefunktionen aftager med alderen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen (se afsnit 4.4).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som *både* har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-50 ml/min). Efter indledning med en dosis på 10 mg om dagen bør det hos denne undergruppe overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed med anvendelse af fondaparinux hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser på denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternerer mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden, der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- aktiv klinisk betydnende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af hæmodynamisk ustabile patienter med fondaparinux, og ingen erfaringer med patienter, der kræver trombolyse, embolektomi eller indlæggelse af vena cava-filter.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal <50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Hvad angår andre antikoagulantia, bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til nyopererede patienter (<3 dage), og først når der er tilfredsstillende kirurgisk hæmostase.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Under behandling af venøse tromboemboliske komplikationer bør samtidig behandling med vitamin K-antagonister gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Spinal-/epiduralanæstesi bør ikke anvendes til patienter, der får fondaparinux til behandling af venøse tromboemboliske komplikationer og ikke som profylakse.

Ældre patienter

Ældre har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Incidensen for blødninger hos patienter i aldersgruppen <65 år, 65-75 år og >75 år, der fik den anbefalede behandling

med fondaparinux for DVT eller PE, var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende incidens hos patienter, der fik den anbefalede behandling med enoxaparin for DVT, var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin for PE var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

Der er begrænsede kliniske erfaringer hos patienter, der vejer <50 kg. Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe og i en døgndosis på 5 mg (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Blødningsrisikoen øges med øget nedsættelse af nyrefunktionen. Fondaparinux er kendt for hovedsagelig at blive udskilt via nyrerne. Incidensen for blødninger hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT eller PE med normal nyrefunktion eller mild, moderat eller svær nedsættelse af nyrefunktionen var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). De tilsvarende incidenser hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT med enoxaparin var 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) henholdsvis 11,1 % (2/18), mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin mod PE var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28).

Fondaparinux er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingens varighed bør ikke overskride det tidsrum, der blev evalueret under kliniske forsøg (gennemsnit 7 dage) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som både har høj legemsvægt (>100 kg) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Efter indledning med en startdosis på 10 mg om dagen bør det overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Svært nedsat leverfunktion: Administration af fondaparinux bør overvejes nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes mangel på koagulationsfaktorer hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med HIT i anamnesen. Sikkerhed og virkning af fondaparinux er ikke undersøgt formelt hos patienter med HIT II. Fondaparinux binder ikke til trombocytfaktor 4, og giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Latexallergi

Kanylehylsteret på den fyldte injektionssprøjte indeholder latex, som kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med fondaparinux udviste orale antikoagulantia (warfarin) ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier udviste en dosis på 10 mg fondaparinux ingen indflydelse på antikoagulationskontrol med warfarin målt som INR-aktivitet.

Trombocytfunktionshæmmere (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin udviste ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. Ved den i interaktionsstudier anvendte dosis på 10 mg

påvirkede fondaparinux ikke blødningstiden under behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam og heller ikke digoxins farmakokinetik ved steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, om fondaparinux udskilles i human modermælk vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for fondaparinux' effekt på human fertilitet. Dyreforsøg viser ingen tegn på påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De almindeligste alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved brug af fondaparinux, er blødningskomplikationer (forskellige steder, herunder sjældne tilfælde af intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger). Fondaparinux bør bruges med forsigtighed til patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Sikkerheden ved fondaparinux er blevet evalueret hos:

- 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 3 uger efter indledende profylakse på 1 uge (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patienter, der fik foretaget abdominal kirurgi og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patienter, der blev behandlet for UA eller NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patienter, der blev behandlet for STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patienter, der blev behandlet for venøs tromboemboli og behandlet med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra indikationernes kirurgiske og medicinske kontekst. Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret i AKS-programmet, stemmer overens med de bivirkninger, som er identificeret ved forebyggelse af VTE.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig (≥1/100, <1/10)	ikke almindelig (≥1/1 000, <1/100)	sjælden (≥1/10 000, <1/1 000)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			postoperativ sårinfektion
<i>Blod og lymfesystem</i>	anæmi, postoperativ blødning, uterine og vaginale blødninger*, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom, gingival blødning, purpura, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmartrose*, blødning i øjet*, blå mærker*	trombocytopeni, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulationsforstyrrelse	retroperitoneal blødning*, blødning i leveren, intrakranial/ intracerebral blødning*
<i>Immunsystemet</i>			allergisk reaktion (inklusive meget sjældne tilfælde af angioødem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolisme og ernæring</i>			hypokaliæmi, forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) ¹ *
<i>Nervesystemet</i>		hovedpine	uro, konfusion, svimmelhed, døsigthed, vertigo
<i>Vaskulære sygdomme</i>			hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		dyspnø	hoste
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		kvalme, opkastning	mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diarré
<i>Lever og galdeveje</i>		abnorm leverfunktionstest, forhøjede leverenzymmer	bilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv</i>		erythematøst udslæt, pruritus	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		ødem, perifert ødem, smerter, feber, brystsmerter, sårsekretion	reaktion på administrationsstedet, smerter i benene, træthed, rødme, synkope, hedeure, genitalt ødem

⁽¹⁾ NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

* Bivirkninger forekom ved højere doser, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen. Der kendes intet antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaferese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.
ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamisk virkning

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (antitrombin)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin TIII øger fondaparinux antitrombin TIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I de doser, der anvendes til behandling, påvirker fondaparinux ikke i klinisk relevant omfang rutine koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Der er dog set sjældne spontane tilfælde af aPTT-forlængelse. Ved højere doser kan der forekomme moderate ændringer i aPTT. Ved den dosis på 10 mg, som blev anvendt i interaktionsstudier, påvirkede fondaparinux ikke warfarins antikoagulerende virkning (INR) signifikant.

Fondaparinux giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni (HIT). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Kliniske studier

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) var tilrettelagt med henblik på at påvise virkningen af fondaparinux til behandling af DVT og PE. Over 4.874 patienter deltog i kliniske kontrollerede fase II- og fase III-studier.

Behandling af dyb venetrombose

I et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie med patienter med den bekræftede diagnose akut symptomatisk DVT blev fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥50 kg, ≤100 kg) eller 10 mg (legemsvægt >100 kg) administreret subkutant en gang daglig sammenlignet med enoxaparinatrium 1 mg/kg subkutant to gange daglig. I alt indgik 2.192 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 26 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke letal VTE og

letal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er enoxaparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,9 % og 4,1 %).

Under den indledende behandling optrådte større blødninger hos 1,1 % af de patienter, der fik fondaparinux sammenlignet med 1,2 % af dem, der fik enoxaparin.

Behandling af lungeemboli

Et randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med akut symptomatisk PE. Diagnosen blev bekræftet ved objektive undersøgelser (lungescanning, lungeangiografi eller spiral CT-scanning). Patienter med behov for trombolyse, embolektomi eller vena cava-filter blev udelukket. Randomiserede patienter måtte have fået ufraktioneret heparin under screeningsfasen, men patienter, der havde fået antikoagulantia i terapeutiske doser i over 24 timer, eller som havde ukontrolleret hypertension, blev udelukket. Fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt \geq 50kg, \leq 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt >100 kg) administreret subkutant en gang daglig blev sammenlignet med ufraktioneret heparin som intravenøs bolusinjektion (5.000 IE) efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion justeret, så der opretholdtes en kontrolværdi på 1,5-2,5 gange aPTT. I alt indgik 2.184 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 22 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke letal VTE og letal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er ufraktioneret heparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,8 % og 5,0 %).

Under den indledende behandling sås større blødninger hos 1,3 % af de patienter, der fik fondaparinux sammenlignet med 1,1 % af dem, der fik ufraktioneret heparin.

Et pilotstudie til kortlægning af dosis og farmakokinetik for fondaparinux hos børn med dyb venetrombose

I et åbent studie fik 24 pædiatriske patienter ($n = 10$, alder 1 til ≤ 5 år, vægtinterval 8-20 kg; $n = 7$, alder 6 til ≤ 12 år, vægtinterval 17-47 kg og $n = 7$, alder 13 til ≤ 18 år, vægtinterval 47-130 kg) med diagnosen venetrombose ved opstart af studiet fondaparinux. Hovedparten af patienterne var latin-amerikanere (67 %), og 58 % var drenge. Fondaparinux blev administreret med en initialdosis på 0,1 mg/kg subkutant en gang daglig, og doseringen blev justeret til at give peak-fondaparinuxnatriumkoncentrationer på 0,5 til 1 mg/l efter 4 timer. I dette studie var den mediane behandlingstid 3,5 dage. Hovedparten af patienterne (88 %) opnåede den ønskede fondaparinuxkoncentration 4 timer efter første dosis fondaparinux.

To patienter fik blødninger under studiet. En patient fik hypertensiv encefalopati ledsaget af intrakranial blødning på behandlingens dag 5, hvilket medførte seponering af fondaparinux. På dag 5 blev der hos en anden patient observeret mindre gastrointestinal blødning, hvilket resulterede i midlertidigt ophør med fondaparinux. Der kan ikke drages konklusioner om klinisk effekt i dette ukontrollerede studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for fondaparinuxnatrium skyldes fondaparinux plasmakoncentration, der kvantificeres gennem aktiviteten af anti faktor Xa. Kun fondaparinux kan anvendes til at kalibrere en anti-Xa assay (de internationale standarder for heparin eller lavmolekylært heparin egner sig ikke til dette formål). Som følge deraf udtrykkes fondaparinux i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige C_{\max} -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget C_{max} og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftalloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: C_{max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{max} (h) - 2,8 (18 %) og C_{min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: C_{max} (mg/l) -0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

Under behandling af DVT og PE hos patienter, der fik fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg begge inklusive) og 10 mg (legemsvægt >100 kg) en gang daglig, gav doserne tilpasset legemsvægt samme eksponering i alle vægtklasser. Gennemsnitlige (CV %) farmakokinetiske parametre ved steady state for fondaparinux hos patienter med VTE, der fik det foreslåede behandlingsregime en gang daglig, vurderes til: C_{max} (mg/l) -1,41 (23 %), T_{max} (h) 2,4 (8 %) og C_{min} (mg/l) -0,52 (45 %). De tilsvarende 5 % og 95 % percentiler er henholdsvis 0,97 og 1,92 for C_{max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 for C_{min} (mg/l).

Distribution

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en bindingsgrad, der afgøres af den dosisafhængige plasmakoncentration af fondaparinux (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end antitrombin, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindings substitution.

Biotransformation

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Mellem 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter – Begrænsede data er tilgængelige med pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen hvorfor eliminationen af fondaparinux kan være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min), der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger med stigende legemsvægt (9 % for hver 10 kg).

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance hos sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Nedsat leverfunktion - Efter subkutan injektion af en enkel dosis fondaparinux til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh kategori B) var total (bundet og ubundet) C_{max} og AUC reduceret med henholdsvis 22 % og 39 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Den lave plasmakoncentration af fondaparinux er forklaret med en reduceret binding til ATIII og sekundært til den lave ATIII plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion, der resulterer i en øget renalclearance af fondaparinux. Som følge heraf, forventes koncentrationen af ubundet fondaparinux at forblive uændret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og dosisjustering er derfor ikke nødvendig (baseret på farmakokinetikken).

Fondaparinux' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Reproduktionstoksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko, men gav ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerhedsmarginer på grund af begrænset eksponering i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Arixtra fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter. Der findes to typer injektionssprøjter:

- Injektionssprøjte med et orange stempel og et automatisk sikkerhedssystem
- Injektionssprøjte med et orange stempel og et manuelt sikkerhedssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Arixtra injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvæske.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne med akut dyb venetrombose (DVT) og behandling af akut lungeemboli (PE), undtagen hos patienter med ustabil hæmodynamik eller patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af fondaparinux (til patienter med legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) er 7,5 mg en gang daglig som subkutan injektion. Til patienter, der vejer < 50 kg, er den anbefalede dosis 5 mg. Til patienter, der vejer > 100 kg, er den anbefalede dosis 10 mg.

Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, og indtil oral antikoagulation er tilfredsstillende (INR-værdier, international normaliseret ratio, 2-3). Samtidig behandling med orale antikoagulantia bør indledes snarest muligt og fortrinsvis i løbet af 72 timer. I kliniske forsøg varede behandlingen i gennemsnit 7 dage, og der er begrænset klinisk erfaring med behandling ud over 10 dage.

Særlige befolkningsgrupper

Ældre patienter - Dosisjustering er ikke nødvendig. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til patienter ≥ 75 år, da nyrefunktionen aftager med alderen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen (se afsnit 4.4).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som *både* har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-50 ml/min). Efter indledning med en dosis på 10 mg om dagen bør det hos denne undergruppe overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed med anvendelse af fondaparinux hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser på denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden, der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- aktiv klinisk betydende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af hæmodynamisk ustabile patienter med fondaparinux, og ingen erfaringer med patienter, der kræver trombolyse, embolektomi eller indlæggelse af vena cava-filter.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal <50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Hvad angår andre antikoagulantia, bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til nyopererede patienter (<3 dage), og først når der er tilfredsstillende kirurgisk hæmostase.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Under behandling af venøse tromboemboliske komplikationer bør samtidig behandling med vitamin K-antagonister gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Spinal-/epiduralanæstesi bør ikke anvendes til patienter, der får fondaparinux til behandling af venøse tromboemboliske komplikationer og ikke som profylakse.

Ældre patienter

Ældre har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Incidensen for blødninger hos patienter i aldersgruppen <65 år, 65-75 år og >75 år, der fik den anbefalede behandling

med fondaparinux for DVT eller PE, var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende incidens hos patienter, der fik den anbefalede behandling med enoxaparin for DVT, var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin for PE var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

Der er begrænsede kliniske erfaringer hos patienter, der vejer <50 kg. Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe og i en døgndosis på 5 mg (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Blødningsrisikoen øges med øget nedsættelse af nyrefunktionen. Fondaparinux er kendt for hovedsagelig at blive udskilt via nyrerne. Incidensen for blødninger hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT eller PE med normal nyrefunktion eller mild, moderat eller svær nedsættelse af nyrefunktionen var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). De tilsvarende incidenser hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT med enoxaparin var 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) henholdsvis 11,1 % (2/18), mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin mod PE var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28).

Fondaparinux er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingens varighed bør ikke overskride det tidsrum, der blev evalueret under kliniske forsøg (gennemsnit 7 dage) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som både har høj legemsvægt (>100 kg) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Efter indledning med en startdosis på 10 mg om dagen bør det overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Svært nedsat leverfunktion

Administration af fondaparinux bør overvejes nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes mangel på koagulationsfaktorer hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med HIT i anamnesen. Sikkerhed og virkning af fondaparinux er ikke undersøgt formelt hos patienter med HIT II. Fondaparinux binder ikke til trombocytfaktor 4, og giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Latexallergi

Kanylehylsteret på den fyldte injektionssprøjte indeholder latex, som kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med fondaparinux udviste orale antikoagulantia (warfarin) ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier udviste en dosis på 10 mg fondaparinux ingen indflydelse på antikoagulationskontrol med warfarin målt som INR-aktivitet.

Trombocytfunktionshæmmere (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin udviste ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. Ved den i interaktionsstudier anvendte dosis på 10 mg

påvirkede fondaparinux ikke blødningstiden under behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam og heller ikke digoxins farmakokinetik ved steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, om fondaparinux udskilles i human modermælk vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for fondaparinux' effekt på human fertilitet. Dyreforsøg viser ingen tegn på påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De almindeligste alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved brug af fondaparinux, er blødningskomplikationer (forskellige steder, herunder sjældne tilfælde af intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger). Fondaparinux bør bruges med forsigtighed til patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Sikkerheden ved fondaparinux er blevet evalueret hos:

- 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 3 uger efter indledende profylakse på 1 uge (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patienter, der fik foretaget abdominal kirurgi og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patienter, der blev behandlet for UA eller NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patienter, der blev behandlet for STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patienter, der blev behandlet for venøs tromboemboli og behandlet med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra indikationernes kirurgiske og medicinske kontekst. Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret i AKS-programmet, stemmer overens med de bivirkninger, som er identificeret ved forebyggelse af VTE.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig (≥1/100, <1/10)	ikke almindelig (≥1/1 000, <1/100)	sjælden (≥1/10 000, <1/1 000)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			postoperativ sårinfektion
<i>Blod og lymfesystem</i>	anæmi, postoperativ blødning, uterine og vaginale blødninger*, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom, gingival blødning, purpura, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmartrose*, blødning i øjet*, blå mærker*	trombocytopeni, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulationsforstyrrelse	retroperitoneal blødning*, blødning i leveren, intrakranial/ intracerebral blødning*
<i>Immunsystemet</i>			allergisk reaktion (inklusive meget sjældne tilfælde af angioødem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolisme og ernæring</i>			hypokaliæmi, forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) ¹ *
<i>Nervesystemet</i>		hovedpine	uro, konfusion, svimmelhed, døsigthed, vertigo
<i>Vaskulære sygdomme</i>			hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		dyspnø	hoste
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		kvalme, opkastning	mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diarré
<i>Lever og galdeveje</i>		abnorm leverfunktionstest, forhøjede leverenzymmer	bilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv</i>		erythematøst udslæt, pruritus	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		ødem, perifert ødem, smerter, feber, bryst smerter, sårsekretion	reaktion på administrationsstedet, smerter i benene, træthed, rødme, synkope, hedeure, genitalt ødem

⁽¹⁾ NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

* Bivirkninger forekom ved højere doser, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen.

Der kendes intet antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaferese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamisk virkning

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (antitrombin)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin TIII øger fondaparinux antitrombin TIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I de doser, der anvendes til behandling, påvirker fondaparinux ikke i klinisk relevant omfang rutine koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Der er dog set sjældne spontane tilfælde af aPTT-forlængelse. Ved højere doser kan der forekomme moderate ændringer i aPTT. Ved den dosis på 10 mg, som blev anvendt i interaktionsstudier, påvirkede fondaparinux ikke warfarins antikoagulerende virkning (INR) signifikant.

Fondaparinux giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni (HIT). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Kliniske studier

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) var tilrettelagt med henblik på at påvise virkningen af fondaparinux til behandling af DVT og PE. Over 4.874 patienter deltog i kliniske kontrollerede fase II- og fase III-studier.

Behandling af dyb venetrombose

I et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie med patienter med den bekræftede diagnose akut symptomatisk DVT blev fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥50 kg, ≤100 kg) eller 10 mg (legemsvægt >100 kg) administreret subkutant en gang daglig sammenlignet med enoxaparinatrium 1 mg/kg subkutant to gange daglig. I alt indgik 2.192 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 26 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-letal VTE og

letal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er enoxaparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,9 % og 4,1 %).

Under den indledende behandling optrådte større blødninger hos 1,1 % af de patienter, der fik fondaparinux sammenlignet med 1,2 % af dem, der fik enoxaparin.

Behandling af lungeemboli

Et randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med akut symptomatisk PE. Diagnosen blev bekræftet ved objektive undersøgelser (lungescanning, lungeangiografi eller spiral CT scanning). Patienter med behov for trombolyse, embolektomi eller vena cava-filter blev udelukket. Randomiserede patienter måtte have fået ufraktioneret heparin under screeningsfasen, men patienter, der havde fået antikoagulantia i terapeutiske doser i over 24 timer, eller som havde ukontrolleret hypertension, blev udelukket. Fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥50kg, ≤100 kg) eller 10 mg (legemsvægt >100 kg) administreret subkutant en gang daglig blev sammenlignet med ufraktioneret heparin som intravenøs bolusinjektion (5.000 IE) efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion justeret, så der opretholdtes en kontrolværdi på 1,5-2,5 gange aPTT. I alt indgik 2.184 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 22 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-letal VTE og letal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er ufraktioneret heparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,8 % og 5,0 %).

Under den indledende behandling sås større blødninger hos 1,3 % af de patienter, der fik fondaparinux sammenlignet med 1,1 % af dem, der fik ufraktioneret heparin.

Et pilotstudie til kortlæggelse af dosis og farmakokinetik for fondaparinux hos børn med dyb venetrombose

I et åbent studie fik 24 pædiatriske patienter ($n = 10$, alder 1 til ≤ 5 år, vægtinterval 8-20 kg; $n = 7$, alder 6 til ≤ 12 år, vægtinterval 17-47 kg og $n = 7$, alder 13 til ≤ 18 år, vægtinterval 47-130 kg) med diagnosen venetrombose ved opstart af studiet fondaparinux. Hovedparten af patienterne var latin-amerikanere (67 %), og 58 % var drenge. Fondaparinux blev administreret med en initialdosis på 0,1 mg/kg subkutant en gang daglig, og doseringen blev justeret til at give peak-fondaparinuxnatriumkoncentrationer på 0,5 til 1 mg/l efter 4 timer. I dette studie var den mediane behandlingstid 3,5 dage. Hovedparten af patienterne (88 %) opnåede den ønskede fondaparinuxkoncentration 4 timer efter første dosis fondaparinux.

To patienter fik blødninger under studiet. En patient fik hypertensiv encefalopati ledsaget af intrakranial blødning på behandlingens dag 5, hvilket medførte seponering af fondaparinux. På dag 5 blev der hos en anden patient observeret mindre gastrointestinal blødning, hvilket resulterede i midlertidigt ophør med fondaparinux. Der kan ikke drages konklusioner om klinisk effekt i dette ukontrollerede studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for fondaparinuxnatrium skyldes fondaparinux plasmakoncentration, der kvantificeres gennem aktiviteten af anti-faktor Xa. Kun fondaparinux kan anvendes til at kalibrere en anti-Xa assay (de internationale standarder for heparin eller lavmolekylært heparin egner sig ikke til dette formål). Som følge deraf udtrykkes fondaparinux i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige C_{\max} -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget C_{max} og AUC.

Estimater for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftalloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: C_{max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{max} (h) - 2,8 (18 %) og C_{min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: C_{max} (mg/l) -0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

Under behandling af DVT og PE hos patienter, der fik fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg begge inklusive) og 10 mg (legemsvægt >100 kg) en gang daglig, gav doserne tilpasset legemsvægt samme eksponering i alle vægtklasser. Gennemsnitlige (CV %) farmakokinetiske parametre ved steady state for fondaparinux hos patienter med VTE, der fik det foreslåede behandlingsregime en gang daglig, vurderes til: C_{max} (mg/l) -1,41 (23 %), T_{max} (h) 2,4 (8 %) og C_{min} (mg/l) -0,52 (45 %). De tilsvarende 5 % og 95 % percentiler er henholdsvis 0,97 og 1,92 for C_{max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 for C_{min} (mg/l).

Distribution

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en bindingsgrad, der afgøres af den dosisafhængige plasmakoncentration af fondaparinux (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end antitrombin, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindings substitution.

Biotransformation

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Mellem 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter – Begrænsede data er tilgængelige med pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen hvorfor eliminationen af fondaparinux kan være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min), der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance hos sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Nedsat leverfunktion - Efter subkutan injektion af en enkel dosis fondaparinux til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh kategori B) var total (bundet og ubundet) C_{max} og AUC reduceret med henholdsvis 22 % og 39 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Den lave plasmakoncentration af fondaparinux er forklaret med en reduceret binding til ATIII og sekundært til den lave ATIII plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion, der resulterer i en øget renalclearance af fondaparinux. Som følge heraf, forventes koncentrationen af ubundet fondaparinux at forblive uændret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og dosisjustering er derfor ikke nødvendig (baseret på farmakokinetikken).

Fondaparinux' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Reproduktionstoksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko, men gav ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerhedsmarginer på grund af begrænset eksponering i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Arixtra fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter. Der findes to typer injektionssprøjter:

- Injektionssprøjte med et magentarødt stempel og et automatisk sikkerhedssystem
- Injektionssprøjte med et magentarødt stempel og med et manuelt sikkerhedssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Arixtra injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvæske.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne med akut dyb venetrombose (DVT) og behandling af akut lungeemboli (PE), undtagen hos patienter med ustabil hæmodynamik eller patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af fondaparinux (til patienter med legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) er 7,5 mg en gang daglig som subkutan injektion. Til patienter, der vejer < 50 kg, er den anbefalede dosis 5 mg. Til patienter, der vejer > 100 kg, er den anbefalede dosis 10 mg.

Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, og indtil oral antikoagulation er tilfredsstillende (INR-værdier, international normaliseret ratio, 2-3). Samtidig behandling med orale antikoagulantia bør indledes snarest muligt og fortrinsvis i løbet af 72 timer. I kliniske forsøg varede behandlingen i gennemsnit 7 dage, og der er begrænset klinisk erfaring med behandling ud over 10 dage.

Særlige befolkningsgrupper

Ældre patienter - Dosisjustering er ikke nødvendig. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til patienter ≥ 75 år, da nyrefunktionen aftager med alderen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen (se afsnit 4.4).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som *både* har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-50 ml/min). Efter indledning med en dosis på 10 mg om dagen bør det hos denne undergruppe overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed med anvendelse af fondaparinux hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er foretaget undersøgelser på denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alterneres mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden, der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- aktiv klinisk betydningsfuld blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af hæmodynamisk ustabile patienter med fondaparinux, og ingen erfaringer med patienter, der kræver trombolyse, embolektomi eller indlæggelse af vena cava-filter.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal <50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Hvad angår andre antikoagulantia, bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til nyopererede patienter (<3 dage), og først når der er tilfredsstillende kirurgisk hæmostase.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Under behandling af venøse tromboemboliske komplikationer bør samtidig behandling med vitamin K-antagonister gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Spinal-/epiduralanæstesi bør ikke anvendes til patienter, der får fondaparinux til behandling af venøse tromboemboliske komplikationer og ikke som profylakse.

Ældre patienter

Ældre har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Incidensen for blødninger hos patienter i aldersgruppen <65 år, 65-75 år og >75 år, der fik den anbefalede behandling

med fondaparinux for DVT eller PE, var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende incidens hos patienter, der fik den anbefalede behandling med enoxaparin for DVT, var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin for PE var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

Der er begrænsede kliniske erfaringer hos patienter, der vejer <50 kg. Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe og i en døgndosis på 5 mg (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Blødningsrisikoen øges med øget nedsættelse af nyrefunktionen. Fondaparinux er kendt for hovedsagelig at blive udskilt via nyrerne. Incidensen for blødninger hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT eller PE med normal nyrefunktion eller mild, moderat eller svær nedsættelse af nyrefunktionen var henholdsvis 3,0 % (34/1.132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). De tilsvarende incidenser hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT med enoxaparin var 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) henholdsvis 11,1 % (2/18), mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin mod PE var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28).

Fondaparinux er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingens varighed bør ikke overskride det tidsrum, der blev evalueret under kliniske forsøg (gennemsnit 7 dage) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som både har høj legemsvægt (>100 kg) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Efter indledning med en startdosis på 10 mg om dagen bør det overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Svært nedsat leverfunktion: Administration af Fondaparinux bør overvejes nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes mangel på koagulationsfaktorer hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med HIT i anamnesen. Sikkerhed og virkning af fondaparinux er ikke undersøgt formelt hos patienter med HIT II. Fondaparinux binder ikke til trombocytfaktor 4, og giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Latexallergi

Kanylehylsteret på den fyldte injektionssprøjte indeholder latex, som kan forårsage svære allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med fondaparinux udviste orale antikoagulantia (warfarin) ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier udviste en dosis på 10 mg fondaparinux ingen indflydelse på antikoagulationskontrol med warfarin målt som INR-aktivitet.

Trombocytfunktionshæmmere (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin udviste ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. Ved den i interaktionsstudier anvendte dosis på 10 mg

påvirkede fondaparinux ikke blødningstiden under behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam og heller ikke digoxins farmakokinetik ved steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, om fondaparinux udskilles i human modermælk vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for fondaparinux' effekt på human fertilitet. Dyreforsøg viser ingen tegn på påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De almindeligste alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved brug af fondaparinux, er blødningskomplikationer (forskellige steder, herunder sjældne tilfælde af intrakranielle/intracerebrale og retroperitoneale blødninger). Fondaparinux bør bruges med forsigtighed til patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Sikkerheden ved fondaparinux er blevet evalueret hos:

- 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 3 uger efter indledende profylakse på 1 uge (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patienter, der fik foretaget abdominal kirurgi og behandlet i op til 9 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml og Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patienter, der blev behandlet for UA eller NSTEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patienter, der blev behandlet for STEMI AKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patienter, der blev behandlet for venøs tromboemboli og behandlet med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml og Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra indikationernes kirurgiske og medicinske kontekst. Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret i AKS-programmet, stemmer overens med de bivirkninger, som er identificeret ved forebyggelse af VTE.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse ifølge MedDRA	almindelig (≥1/100, <1/10)	ikke almindelig (≥1/1 000, <1/100)	sjælden (≥1/10 000, <1/1 000)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>			postoperativ sårinfektion
<i>Blod og lymfesystem</i>	anæmi, postoperativ blødning, uterine og vaginale blødninger*, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom, gingival blødning, purpura, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmartrose*, blødning i øjet*, blå mærker*	trombocytopeni, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulationsforstyrrelse	retroperitoneal blødning*, blødning i leveren, intrakranial/intracerebral blødning*
<i>Immunsystemet</i>			allergisk reaktion (inklusive meget sjældne tilfælde af angioødem, anafylaktoid/anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolisme og ernæring</i>			hypokaliæmi, forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) ¹ *
<i>Nervesystemet</i>		hovedpine	uro, konfusion, svimmelhed, døsigthed, vertigo
<i>Vaskulære sygdomme</i>			hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		dyspnø	hoste
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		kvalme, opkastning	mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diarré
<i>Lever og galdeveje</i>		abnorm leverfunktionstest, forhøjede leverenzymmer	bilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv</i>		erythematøst udslæt, pruritus	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		ødem, perifert ødem, smerter, feber, brystsmerter, sårsekretion	reaktion på administrationsstedet, smerter i benene, træthed, rødme, synkope, hedeure, genitalt ødem

⁽¹⁾ NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

* Bivirkninger forekom ved højere doser, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml og 10 mg/0,8 ml.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen.

Der kendes intet antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaferese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamisk virkning

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (antitrombin)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin TIII øger fondaparinux antitrombin TIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I de doser, der anvendes til behandling, påvirker fondaparinux ikke i klinisk relevant omfang rutine koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Der er dog set sjældne spontane tilfælde af aPTT-forlængelse. Ved højere doser kan der forekomme moderate ændringer i aPTT. Ved den dosis på 10 mg, som blev anvendt i interaktionsstudier, påvirkede fondaparinux ikke warfarins antikoagulerende virkning (INR) signifikant.

Fondaparinux giver normalt ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni (HIT). Der er dog set sjældne spontane tilfælde af HIT hos patienter i behandling med fondaparinux.

Kliniske studier

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) var tilrettelagt med henblik på at påvise virkningen af fondaparinux til behandling af DVT og PE. Over 4.874 patienter deltog i kliniske kontrollerede fase II- og fase III-studier.

Behandling af dyb venetrombose

I et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie med patienter med den bekræftede diagnose akut symptomatisk DVT blev fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥50 kg, ≤100 kg) eller 10 mg (legemsvægt >100 kg) administreret subkutant en gang daglig sammenlignet med enoxaparinatrium 1 mg/kg subkutant to gange daglig. I alt indgik 2.192 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 26 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-letal VTE og

letal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er enoxaparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,9 % og 4,1 %).

Under den indledende behandling optrådte større blødninger hos 1,1 % af de patienter, der fik fondaparinux sammenlignet med 1,2 % af dem, der fik enoxaparin.

Behandling af lungeemboli

Et randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med akut symptomatisk PE. Diagnosen blev bekræftet ved objektive undersøgelser (lungescanning, lungeangiografi eller spiral CT scanning). Patienter med behov for trombolyse, embolektomi eller vena cava-filter blev udelukket. Randomiserede patienter måtte have fået ufraktioneret heparin under screeningsfasen, men patienter, der havde fået antikoagulantia i terapeutiske doser i over 24 timer, eller som havde ukontrolleret hypertension, blev udelukket. Fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥50 kg, ≤100 kg) eller 10 mg (legemsvægt >100 kg) administreret subkutan en gang daglig blev sammenlignet med ufraktioneret heparin som intravenøs bolusinjektion (5.000 IE) efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion justeret, så der opretholdtes en kontrolværdi på 1,5-2,5 gange aPTT. I alt indgik 2.184 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 22 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-letal VTE og letal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er ufraktioneret heparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,8 % og 5,0 %).

Under den indledende behandling sås større blødninger hos 1,3 % af de patienter, der fik fondaparinux sammenlignet med 1,1 % af dem, der fik ufraktioneret heparin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for fondaparinuxnatrium skyldes fondaparinux plasmakoncentration, der kvantificeres gennem aktiviteten af anti faktor Xa. Kun fondaparinux kan anvendes til at kalibrere en anti-Xa assay (de internationale standarder for heparin eller lavmolekylært heparin egner sig ikke til dette formål). Som følge deraf udtrykkes fondaparinux i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige C_{\max} -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget C_{\max} og AUC.

Estimerne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftalloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: C_{\max} (mg/l) -0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) og C_{\min} (mg/l) -0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: C_{\max} (mg/l) -0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %).

Under behandling af DVT og PE hos patienter, der fik fondaparinux 5 mg (legemsvægt <50 kg), 7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg begge inklusive) og 10 mg (legemsvægt >100 kg) en gang daglig, gav doserne tilpasset legemsvægt samme eksponering i alle vægtklasser. Gennemsnitlige (CV %) farmakokinetiske parametre ved steady state for fondaparinux hos patienter med VTE, der fik det foreslåede behandlingsregime en gang daglig, vurderes til: C_{\max} (mg/l) -1,41 (23 %), T_{\max} (h) 2,4 (8 %) og C_{\min} (mg/l) -0,52 (45 %). De tilsvarende 5 % og 95 % percentiler er henholdsvis 0,97 og 1,92 for C_{\max} (mg/l) og 0,24 og 0,95 for C_{\min} (mg/l).

Distribution

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en bindingsgrad, der afgøres af den dosisafhængige plasmakoncentration af fondaparinux (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end antitrombin, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Biotransformation

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Mellem 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter – Begrænsede data er tilgængelige hos pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen hvorfor eliminationen af fondaparinux kan være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min), der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance hos sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Nedsat leverfunktion - Efter subkutan injektion af en enkel dosis fondaparinux til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh kategori B) var total (bundet og ubundet) C_{max} og AUC reduceret med henholdsvis 22 % og 39 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Den lave plasmakoncentration af fondaparinux er forklaret med en reduceret binding til ATIII og sekundært til den lave ATIII plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion, der resulterer i en øget renalclearance af fondaparinux. Som følge heraf, forventes koncentrationen af ubundet fondaparinux at forblive uændret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion og dosisjustering er derfor ikke nødvendig (baseret på farmakokinetikken).

Fondaparinux' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Et pilotstudie til kortlægning af dosis og farmakokinetik for fondaparinux hos børn med dyb venetrombose

I et åbent studie fik 24 pædiatriske patienter (n = 10, alder 1 til ≤ 5 år, vægtinterval 8-20 kg; n = 7, alder 6 til ≤ 12 år, vægtinterval 17-47 kg og n = 7, alder 13 til ≤ 18 år, vægtinterval 47-130 kg) med diagnosen venetrombose ved opstart af studiet fondaparinux. Hovedparten af patienterne var latin-amerikanere (67 %), og 58 % var drenge. Fondaparinux blev administreret med en initialdosis på 0,1 mg/kg subkutant en gang daglig, og doseringen blev justeret til at give peak-fondaparinuxnatriumkoncentrationer på 0,5 til 1 mg/l efter 4 timer. I dette studie var den mediane behandlingstid 3,5 dage. Hovedparten af patienterne (88 %) opnåede den ønskede fondaparinuxkoncentration 4 timer efter første dosis fondaparinux.

To patienter fik blødninger under studiet. En patient fik hypertensiv encefalopati ledsaget af intrakranial blødning på behandlingens dag 5, hvilket medførte seponering af fondaparinux. På dag 5 blev der hos en anden patient observeret mindre gastrointestinal blødning, hvilket resulterede i midlertidigt ophør med fondaparinux. Der kan ikke drages konklusioner om klinisk effekt i dette ukontrollerede studie.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i ikke kliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Reproduktionstoksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko, men gav ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerhedsmarginer på grund af begrænset eksponering i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyler 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Arixtra fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter. Der findes to typer injektionssprøjter:

- Injektionssprøjte med et violet stempel og et automatisk sikkerhedssystem
- Injektionssprøjte med et violet stempel og et manuelt sikkerhedssystem.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Arixtra injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Frankrig

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning
fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,3 ml) indeholder 1,5 mg fondaparinuxnatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kanylehylsteret indeholder latex. Kan give alvorlige allergiske reaktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/206/005 – 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/006 – 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/007 – 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/008 – 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

EU/1/02/206/024 – 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/025 – 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/026 – 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

arixtra 1,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske
fondaparinux Na

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder 2,5 mg fondaparinuxnatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kanylehylsteret indeholder latex. Kan give alvorlige allergiske reaktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/206/001 – 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/002 – 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/003 – 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/004 – 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

EU/1/02/206/021 – 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/022 – 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/023 – 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

arixtra 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske
fondaparinux Na

s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning
fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,4 ml) indeholder 5 mg fondaparinuxnatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Legemsvægt under 50 kg

Kanylehylsteret indeholder latex. Kan give alvorlige allergiske reaktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/206/009 – 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/010 – 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/011 – 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/018 – 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

EU/1/02/206/027 – 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/028 – 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/033 – 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

arixtra 5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvæske
fondaparinux Na

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning
fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,6 ml) indeholder 7,5 mg fondaparinuxnatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Legemsvægt 50-100 kg

Kanylehylsteret indeholder latex. Kan give alvorlige allergiske reaktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/206/012 – 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/013 – 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/014 – 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/019 – 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

EU/1/02/206/029 – 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/030 – 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/034 – 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

arixtra 7,5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske
fondaparinux Na

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,8 ml) indeholder 10 mg fondaparinuxnatrium

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Legemsvægt over 100 kg

Kanylehylsteret indeholder latex. Kan give alvorlige allergiske reaktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/206/015 – 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/016 – 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/017 – 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
EU/1/02/206/020 – 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

EU/1/02/206/031 – 2 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/032 – 10 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem
EU/1/02/206/035 – 20 fyldte injektionssprøjter med manuelt sikkerhedssystem

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

arixtra 10 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvæske
fondaparinux Na

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning fondaparinuxnatrium

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arixtra
3. Sådan skal du tage Arixtra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arixtra er et lægemiddel, som hjælper med til at forhindre, at der dannes blodpropper i blodkarrene (et antitrombotisk middel).

Arixtra indeholder et syntetisk stof kaldet fondaparinuxnatrium. Dette forhindrer koagulationsfaktor Xa ("ti-A") i at fungere i blodet, og forebygger derved dannelsen af uønskede blodpropper (tromboser) i blodkarrene.

Arixtra anvendes til:

- at forebygge dannelsen af blodpropper i blodkar i benene eller lungerne efter en ortopædisk operation (fx i hofte eller knæ), eller efter en operation i maven.
- at forebygge dannelsen af blodpropper under og umiddelbart efter en periode med nedsat bevægelighed på grund af akut sygdom.
- at behandle blodpropper i blodkar nær hudoverfladen i benene (*superficiel venetrombose*).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arixtra

Brug ikke Arixtra:

- hvis du er allergisk over for fondaparinuxnatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i Arixtra (angivet i punkt 6)
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en bakteriel hjerteinfektion
- hvis du har en alvorlig nyresygdom

→ Fortæl det til lægen, hvis du mener, at noget af dette gælder for dig. Hvis det gør, må du ikke tage Arixtra.

Vær ekstra forsigtig med at tage Arixtra:

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Arixtra:

- hvis du tidligere har haft komplikationer under behandling med heparin eller heparin-lignende lægemidler, der har medført et fald i antallet af blodplader (heparin-induceret trombocytopeni)

- **hvis du har risiko for ukontrollerede blødninger** på grund af:
 - **mavesår**
 - **blødersygdomme**
 - nylig **hjerneblødning** (*intrakraniell blødning*)
 - **nylig operation** i hjerne, ryg eller øjne
 - **hvis du lider af en alvorlig leversygdom**
 - **hvis du lider af en nyresygdom**
 - **hvis du er 75 år eller ældre**
 - **hvis du vejer under 50 kg.**
- **Fortæl det til lægen**, hvis noget af dette gælder for dig.

Børn og teenagere

Arixtra er ikke undersøgt hos børn og unge under 17 år.

Brug af anden medicin sammen med Arixtra

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Visse lægemidler kan påvirke virkningen af Arixtra eller selv blive påvirket af Arixtra.

Graviditet og amning

Arixtra må ikke anvendes af gravide kvinder, medmindre det er absolut nødvendigt. Du må ikke amme, hvis du tager Arixtra. Hvis du er **gravid** eller **ammer**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Arixtra indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 23 mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Arixtra injektionssprøjter indeholder latex

Kanylehylsteret indeholder latex, hvilket kan medføre allergiske reaktioner hos personer, der ikke kan tåle latex.

→ **Fortæl det til lægen**, inden du bliver behandlet med Arixtra, hvis du er overfølsom over for latex.

3. Sådan skal du tage Arixtra

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 2,5 mg én gang daglig. Arixtra skal injiceres på samme tidspunkt hver dag.

Hvis du lider af en nyresygdom, vil din dosis muligvis blive nedsat til 1,5 mg én gang daglig.

Sådan tager du Arixtra

- Arixtra injiceres under huden (subkutant) i en hudfold nederst på maven. Injektionssprøjten indeholder nøjagtigt den dosis, som du har behov for. Der er forskellige injektionssprøjter for 2,5 mg og 1,5 mg dosis. **Se den trinvise vejledning til sidst i denne indlægsseddel.**
- Arixtra må **ikke** injiceres i en muskel.

Hvor længe skal du tage Arixtra

Du skal fortsætte behandlingen lige så længe, som lægen siger, da Arixtra forebygger en alvorlig tilstand.

Hvis du har taget for meget Arixtra

Kontakt hurtigst muligt din læge eller apoteket, da der er øget risiko for blødninger.

Hvis du har glemt at tage Arixtra

- Tag den manglende dosis, så snart du kommer i tanke om den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Kontakt lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Stop ikke med at tage Arixtra uden vejledning

Hvis du stopper behandlingen uden lægens vejledning, er der risiko for, at du får blodpropper i benene eller i lungerne. **Kontakt lægen eller apoteket, inden du stopper behandlingen.**

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilstande du skal holde øje med

Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi): Disse er meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000) hos personer, som tager Arixtra. Symptomer inkluderer:

- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- kollaps.

➔ **Kontakt lægen omgående**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Arixtra.**

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 100 personer**, som behandles med Arixtra.

- **blødninger** (fx fra operationsstedet, fra et allerede eksisterende mavesår, fra tandkødet, næseblod, gummer, blod i urinen, ophostning af blod, blødning fra øjnene, blødning i ledspalter, indre blødning i livmoderen)
- **lokale blodansamlinger** (i vilkårlige organer/væv)
- **blodmangel** (anæmi)
- **blå mærker**

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**, som behandles med Arixtra.

- hævelse (*ødem*)
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- smerter
- brystsmerter
- åndenød
- udslæt eller kløe
- udsivning fra operationsstedet
- feber
- nedsat eller øget antal blodplader (blodplader får blodet til at størkne)
- forhøjede levertal.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, som behandles med Arixtra.

- allergisk reaktion (herunder kløe, hævelse og udslæt)
- indre blødninger i hjernen, leveren eller maven
- indre blødning i hjernen eller maven
- uro eller konfusion
- besvimelse eller svimmelhed, lavt blodtryk
- døsigthed eller træthed
- rødme

- hoste
- smerter i benene eller mavesmerter
- diaré eller forstoppelse
- fordøjelsesbesvær
- smerter og hævelse på injektionsstedet
- sårinfektion
- forhøjet indhold af bilirubin (stof produceret i leveren) i blodet
- øget mængde ikke-protein-nitrogen i blodet
- nedsat indhold af kalium i blodet
- smerter i den øverste del af maven eller halsbrand.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
- Arixtra behøves ikke at blive opbevaret i køleskab.

Brug ikke dette lægemiddel:

- efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis du bemærker, at opløsningen indeholder partikler eller er misfarvet.
- hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget.
- hvis du har lukket op for en sprøjte, som du ikke anvender med det samme.

Bortskaffelse af injektionssprøjter

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester og injektionssprøjter. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arixtra indeholder

- Aktivt stof: fondaparinuxnatrium. Der er 1,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,3 ml injektionsvæske.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre og/eller natriumhydroxid til pH-justering (se punkt 2).

Arixtra indeholder ikke animalske produkter.

Udseende og pakningstørrelser

Arixtra er en klar og farveløs injektionsvæske. Arixtra leveres i en fyldt engangssprøjte forsynet med et sikkerhedssystem til forebyggelse af skader ved nålestik efter brug. Arixtra fås i pakninger med henholdsvis 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

Fremstiller:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1, rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé

Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatrix Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viartis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Typer af sikkerhedssprøjter

Der findes to typer sikkerhedssprøjter med Arixtra. Sikkerhedssprøjterne er udarbejdet for at beskytte dig mod nålestik efter brug. Den ene type sikkerhedssprøjte har et **automatisk** beskyttelsessystem af nålen, hvorimod den anden har et **manuelt** beskyttelsessystem af nålen.

Sikkerhedssprøjtes forskellige dele:

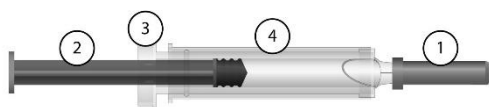
- ① Kanylehylster
- ② Stempel
- ③ Fingerstøtte
- ④ Sikkerhedsmanchet

Figur 1. Injektionssprøjte med **automatisk** beskyttelsessystem af nålen

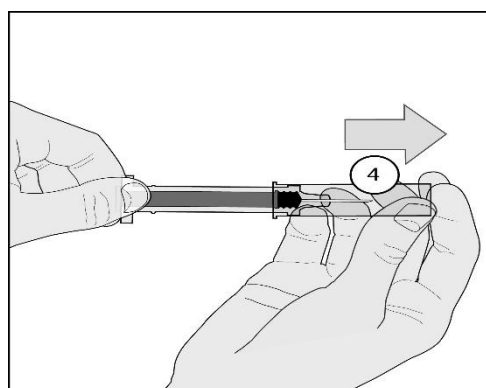


Injektionssprøjte med **manuelt** beskyttelsessystem af nålen

Figur 2. Injektionssprøjte med **manuelt** beskyttelsessystem af nålen



Figur 3. Injektionssprøjte med et **manuelt** sikkerhedssystem, hvor en sikkerhedsmanchet bliver trukket hen over nålen **efter brug**.



VEJLEDNING I BRUG AF ARIXTRA (trin for trin)

Instruktion

Denne vejledning kan bruges til begge typer af injektionssprøjter (automatisk og manuelt beskyttelsessystem af nålen).

Det vil tydeligt fremgå af vejledningen, hvor instruktionen for de to injektionssprøjter er forskellige.

1. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe og tør med håndklæde.

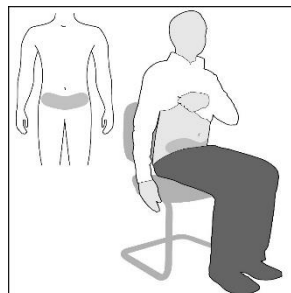
2. Tag injektionssprøjten ud af æsken og tjek:

- at udløbsdatoen ikke er overskredet
- at opløsningen er klar, farveløs og ikke indeholder partikler
- at injektionssprøjten ikke tidligere har været åbnet, og at denne ikke er beskadiget.

3. Sæt eller læg dig i en behagelig stilling.

Vælg et sted nederst på maven, mindst 5 cm fra navlen (fig. A).

Indsprøjtningerne foretages skiftevis i venstre og højre side nederst på maven. Dette vil mindske ubehag ved injektionsstedet. Spørg sygeplejersken eller lægen til råds, hvis det ikke er muligt at give injektionen nederst på maven.



Figur A

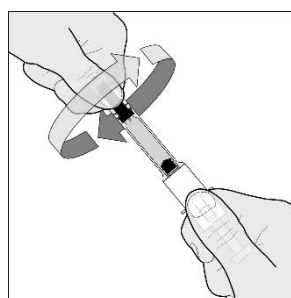
4. Rens injektionsområdet med en spritserviet.

5. **Fjern kanylehylsteret** ved først at dreje det (fig. B1) og dernæst trække det i lige linje væk fra sprøjten cylinder (fig. B2).

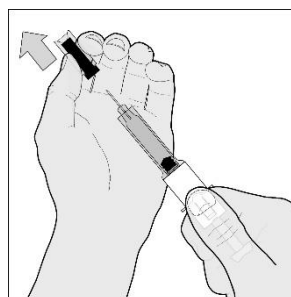
Smid kanylehylsteret ud.

Vigtigt!

- **Undgå at røre ved kanylen** eller lade den komme i berøring med omgivelserne før injektionen.
- Det er helt normalt, at der er en lille luftboble i sprøjten. **Forsøg ikke at fjerne denne luftboble før indsprøjtning** – du risikerer at miste noget af medicinen.



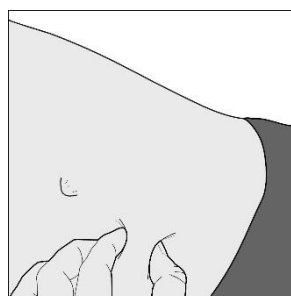
Figur B1



Figur B2

6. Efter rensning nives let i huden, så der dannes en hudfold.

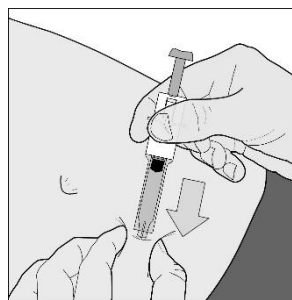
Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen (fig. C).



Figur C

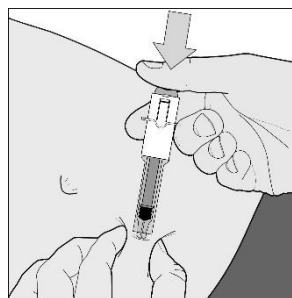
7. Hold godt fast i sprøjten ved fingerstøtten.

Indfør kanylen i hele dens længde vinkelret på hudfolden (fig. D).



Figur D

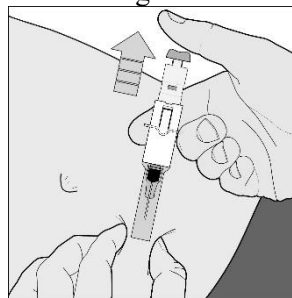
8. Tøm sprøjten HELT ved at trykke stemplet helt i bund (fig. E).



Figur E

Injektionssprøjte med automatisk beskyttelsessystem af nålen

9. Slip stemplet igen, så nålen automatisk trækker sig ud af huden og op i en sikkerhedsmanchet, hvor den fastlåses permanent (fig. F).



Figur F

Injektionssprøjte med manuelt beskyttelsessystem af nålen

9. Efter indsprøjtningen skal du holde om injektionssprøjtens sikkerhedsmanchet med den ene hånd og med en fast bevægelse trække fingerstøtten tilbage med den anden hånd. Herved vil hættten blive løsnet. Træk derefter hættten op over injektionssprøjten, indtil den låses over nålen. Dette er vist i figur 3 i begyndelsen af denne vejledning.

Smid ikke den brugte sprøjte ud med husholdningsaffaldet. Smid den ud, som anvist af din læge eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning fondaparinuxnatrium

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arixtra
3. Sådan skal du tage Arixtra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arixtra er et lægemiddel, som hjælper med til at forhindre, at der dannes blodpropper i blodkarrene (*et antitrombotisk middel*).

Arixtra indeholder et syntetisk stof kaldet fondaparinuxnatrium. Dette forhindrer koagulationsfaktor Xa ("ti-A") i at fungere i blodet, og forebygger derved dannelsen af uønskede blodpropper (tromboser) i blodkarrene.

Arixtra anvendes til:

- at forebygge dannelsen af blodpropper i blodkar i benene eller lungerne efter en ortopædisk operation (fx i hofte eller knæ), eller efter en operation i maven.
- at forebygge dannelsen af blodpropper under og umiddelbart efter en periode med nedsat bevægelighed på grund af akut sygdom.
- at behandle visse typer af hjerteanfald og alvorlige tilfælde af angina (smerte, som skyldes forsnævring i blodkarrene omkring hjertet).
- at behandle blodpropper i blodkar nær hudoverfladen i benene (*superficiel venetrombose*).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Arixtra

Brug ikke Arixtra:

- hvis du er allergisk over for fondaparinuxnatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6)
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en bakteriel hjerteinfektion
- hvis du har en alvorlig nyresygdom

→ Fortæl det til lægen, hvis du mener, at noget af dette gælder for dig. Hvis det gør, må du **ikke** tage Arixtra.

Vær ekstra forsigtig med at tage Arixtra:

Kontakt lægen eller apoteket før du tager Arixtra:

- **hvis du tidligere har haft komplikationer under behandling med heparin eller heparin-lignende lægemidler, der har medført et fald i antallet af blodplader (heparin-induceret trombocytopeni)**
- **hvis du har risiko for ukontrollerede blødninger** på grund af:
 - mavesår
 - **blødersygdomme**
 - nylig **hjerneblødning** (*intrakraniell blødning*)
 - **nylig operation** i hjerne, ryg eller øjne
- **hvis du lider af en alvorlig leversygdom**
- **hvis du lider af en nyresygdom**
- **hvis du er 75 år eller ældre**
- **hvis du vejer under 50 kg.**

→ **Fortæl det til lægen**, hvis noget af dette gælder for dig.

Børn og teenagere

Arixtra er ikke undersøgt hos børn og unge under 17 år.

Brug af anden medicin sammen med Arixtra

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Visse lægemidler kan påvirke virkningen af Arixtra eller selv blive påvirket af Arixtra.

Graviditet og amning

Arixtra må ikke anvendes af gravide kvinder, medmindre det er absolut nødvendigt. Du må ikke amme, hvis du tager Arixtra. Hvis du er **gravid** eller **ammer**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Arixtra indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 23 mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Arixtra injektionssprøjter kan indeholde latex

Kanylehylsteret kan indeholde latex, hvilket kan medføre allergiske reaktioner hos personer, der ikke kan tåle latex.

→ **Fortæl det til lægen**, inden du bliver behandlet med Arixtra, hvis du er overfølsom over for latex.

3. Sådan skal du tage Arixtra

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 2,5 mg én gang daglig. Arixtra skal injiceres på samme tidspunkt hver dag.

Hvis du lider af en nyresygdom, vil din dosis muligvis blive nedsat til 1,5 mg én gang daglig.

Sådan tager du Arixtra

- Arixtra injiceres under huden (subkutant) i en hudfold nederst på maven. Injektionssprøjten indeholder nøjagtigt den dosis, som du har behov for. Der er forskellige injektionssprøjter for 2,5 mg og 1,5 mg dosis. **Se den trinvisse vejledning til sidst i denne indlægsseddel.** Ved behandling af visse typer af hjerteanfald vil lægen give dig den første dosis i en vene (*intravenøst*).
- Arixtra må **ikke** injiceres i en muskel.

Hvor længe skal du tage Arixtra

Du skal fortsætte behandlingen lige så længe, som lægen siger, da Arixtra forebygger en alvorlig tilstand.

Hvis du har taget for meget Arixtra

Kontakt hurtigst muligt lægen eller apoteket, da der er øget risiko for blødninger.

Hvis du har glemt at tage Arixtra

- Tag den manglende dosis, så snart du kommer i tanke om den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Kontakt lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Stop ikke med at tage Arixtra uden vejledning

Hvis du stopper behandlingen uden lægens vejledning, er der risiko for, at du får blodpropper i benene eller i lungerne. **Kontakt lægen eller apoteket, inden du stopper behandlingen.**

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilstande du skal holde øje med

Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi): Disse er meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000) hos personer, som tager Arixtra. Symptomer inkluderer:

- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- kollaps.

➔ **Kontakt lægen omgående**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Arixtra.**

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 100 personer**, som behandles med Arixtra.

- **blødninger** (fx fra operationsstedet, fra et allerede eksisterende mavesår, fra tandkødet, næseblod, gummer, blod i urinen, ophostning af blod, blødning fra øjnene, blødning i ledspalter, indre blødning i livmoderen)
- **lokale blodansamlinger** (i vilkårlige organer/væv)
- **blodmangel** (anæmi)
- **blå mærker.**

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**, som behandles med Arixtra.

- hævelse (*ødem*)
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- smerter
- brystsmerter
- åndenød
- udslæt eller hudkløe
- udsivning fra operationsstedet
- feber
- nedsat eller øget antal blodplader (blodplader får blodet til at størkne)
- forhøjede levertal.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, som behandles med Arixtra.

- allergisk reaktion (herunder kløe, hævelse og udslæt)
- indre blødning i hjernen, leveren eller maven
- uro eller konfusion
- besvimelse eller svimmelhed, lavt blodtryk
- døsighed eller træthed
- rødme
- hoste
- smerter i benene eller mavesmerter
- diarré eller forstoppelse
- fordøjelsesbesvær
- smerter og hævelse på injektionsstedet
- sårinfektion
- forhøjet indhold af bilirubin (et stof produceret i leveren) i blodet
- øget mængde ikke-protein-nitrogen i blodet
- nedsat indhold af kalium i blodet
- smerter i den øverste del af maven eller halsbrand.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
- Arixtra behøves ikke at blive opbevaret i køleskab.

Brug ikke dette lægemiddel:

- efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis du bemærker, at opløsningen indeholder partikler eller er misfarvet.
- hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget.
- hvis du har lukket op for en sprøjte, som du ikke tager med det samme.

Bortskaffelse af injektionssprøjter

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester og injektionssprøjter. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arixtra indeholder:

- Aktivt stof: fondaparinuxnatrium. Der er 2,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,5 ml injektionsvæske.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre og/eller natriumhydroxid til pH-justering (se punkt 2).

Arixtra indeholder ikke animalske produkter.

Udseende og pakningsstørrelser

Arixtra er en klar og farveløs injektionsvæske. Arixtra leveres i en fyldt engangsprøjte forsynet med et sikkerhedssystem til forebyggelse af skader ved nålestik efter brug. Arixtra fås i pakninger med henholdsvis 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN,, Irland

Fremstiller:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1, rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

Viartis Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Typer af sikkerhedssprøjter

Der findes to typer sikkerhedssprøjter med Arixtra. Sikkerhedssprøjterne er udarbejdet for at beskytte dig mod nålestik efter brug. Den ene type sikkerhedssprøjte har et **automatisk** beskyttelsessystem af nålen, hvorimod den anden har et **manuelt** beskyttelsessystem af nålen.

Sikkerhedssprøjtes forskellige dele:

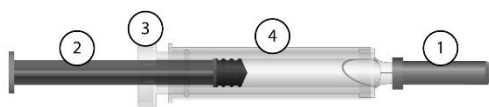
- ① Kanylehylster
- ② Stempel
- ③ Fingerstøtte
- ④ Sikkerhedsmanchet

Figur 1. Injektionssprøjte med **automatisk** beskyttelsessystem af nålen

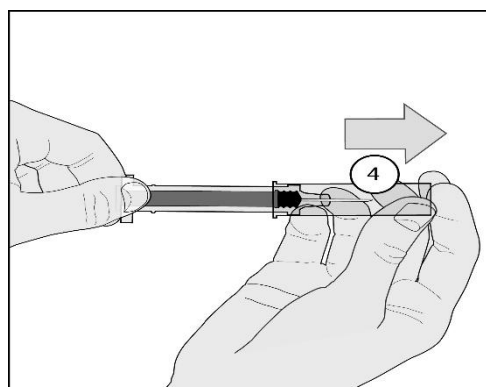


Injektionssprøjte med **manuelt** beskyttelsessystem af nålen

Figur 2. Injektionssprøjte med **manuelt** beskyttelsessystem af nålen



Figur 3. Injektionssprøjte med et **manuelt** sikkerhedssystem, hvor en sikkerhedsmanchet bliver trukket hen over nålen **efter brug**.



VEJLEDNING I BRUG AF ARIXTRA (trin for trin)

Instruktion

Denne vejledning kan bruges til begge typer af injektionssprøjter (automatisk og manuelt beskyttelsessystem af nålen).

Det vil tydeligt fremgå af vejledningen, hvor instruktionen for de to injektionssprøjter er forskellige.

1. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe og tør med håndklæde.

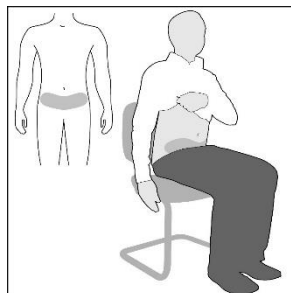
2. Tag injektionssprøjten ud af æsken og tjek:

- at udløbsdatoen ikke er overskredet
- at opløsningen er klar, farveløs og ikke indeholder partikler
- at injektionssprøjten ikke tidligere har været åbnet, og at denne ikke er beskadiget.

3. Sæt eller læg dig i en behagelig stilling.

Vælg et sted nederst på maven, mindst 5 cm fra navlen (fig. A).

Indsprøjtningerne foretages skiftevis i venstre og højre side nederst på maven. Dette vil mindske ubehag ved injektionsstedet. Spørg sygeplejersken eller lægen til råds, hvis det ikke er muligt at give injektionen nederst på maven.



Figur A

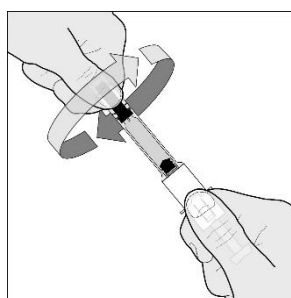
4. Rens injektionsområdet med en spritserviet.

5. **Fjern kanylehylsteret** ved først at dreje det (fig. B1) og dernæst trække det i lige linje væk fra sprøjten cylinder (fig. B2).

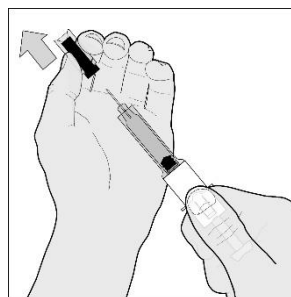
Smid kanylehylsteret ud.

Vigtigt!

- **Undgå at røre ved kanylen** eller lade den komme i berøring med omgivelserne før injektionen.
- Det er helt normalt, at der er en lille luftboble i sprøjten. **Forsøg ikke at fjerne denne luftboble før indsprøjtning** – du risikerer at miste noget af medicinen.



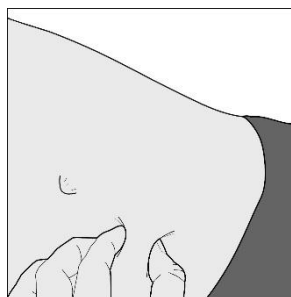
Figur B1



Figur B2

6. Efter rensning nives let i huden, så der dannes en hudfold.

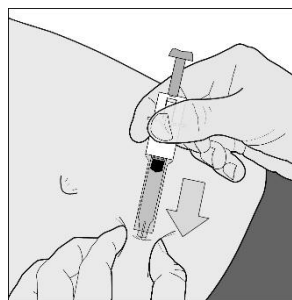
Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen (fig. C).



Figur C

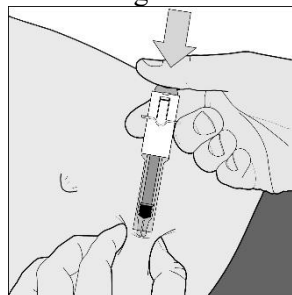
7. Hold godt fast i sprøjten ved fingerstøtten.

Indfør kanylen i hele dens længde vinkelret på hudfolden (fig. D).



Figur D

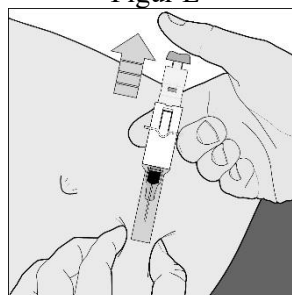
8. Tøm sprøjten HELT ved at trykke stemplet helt i bund (fig. E).



Figur E

Injektionssprøjte med automatisk beskyttelsessystem af nålen

9. Slip stemplet igen, så nålen automatisk trækker sig ud af huden og op i en sikkerhedsmanchet, hvor den fastlåses permanent (fig. F).



Figur F

Injektionssprøjte med manuelt beskyttelsessystem af nålen

9. Efter indsprøjtningen skal du holde om injektionssprøjtes sikkerhedsmanchet med den ene hånd og med en fast bevægelse trække fingerstøtten tilbage med den anden hånd. Herved vil hættens løsningsmekanisme blive løsnet. Træk derefter hættens løsningsmekanisme op over injektionssprøjten, indtil den låses over nålen. Dette er vist i figur 3 i begyndelsen af denne vejledning.

Smid ikke den brugte sprøjte ud med husholdningsaffaldet. Smid den brugte sprøjte ud, som anvist af din læge eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning
Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
fondaparinuxnatrium

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. **Virkning og anvendelse**
2. **Det skal du vide, før du begynder at tage Arixtra**
3. **Sådan skal du tage Arixtra**
4. **Bivirkninger**
5. **Opbevaring**
6. **Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

1. **Virkning og anvendelse**

Arixtra er et lægemiddel, som hjælper med at forhindre, at der dannes blodpropper i blodkarrene (et antitrombotisk middel).

Arixtra indeholder et syntetisk stof kaldet fondaparinuxnatrium. Dette forhindrer, koagulationsfaktor Xa ("ti-A") i at fungere i blodet, og forebygger derved dannelsen af uønskede blodpropper (tromboser) i blodkarrene.

Arixtra anvendes til at behandle voksne med en blodprop i et blodkar i benene (dyb venetrombose) og/eller i lungerne (pulmonær emboli).

2. **Det skal du vide, før du begynder at tage Arixtra**

Brug ikke Arixtra:

- **hvis du er allergisk over for fondaparinuxnatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6)**
- **hvis du bløder kraftigt**
- **hvis du har en bakteriel hjerteinfektion**
- **hvis du har en alvorlig nyresygdom.**

→ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at noget af dette gælder for dig. Hvis det gør, må du **ikke** tage Arixtra.

Vær ekstra forsigtig med at tage Arixtra:

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Arixtra:

- **hvis du tidligere har haft komplikationer under behandling med heparin eller heparin-lignende lægemidler, der har medført et fald i antallet af blodplader (heparin-induceret trombocytopeni)**

- **hvis du har risiko for ukontrollerede blødninger** på grund af:
 - mavesår
 - blødersygdomme
 - nylig **hjerneblødning** (*intrakraniel blødning*)
 - **nylig operation** i hjerne, ryg eller øjne
 - **hvis du lider af en alvorlig leversygdom**
 - **hvis du lider af en nyresygdom**
 - **hvis du er 75 år eller ældre.**
- **Fortæl det til lægen**, hvis noget af dette gælder for dig.

Børn og teenagere

Arixtra er ikke undersøgt hos børn og unge under 17 år.

Brug af anden medicin sammen med Arixtra

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Visse lægemidler kan påvirke virkningen af Arixtra eller selv blive påvirket af Arixtra.

Graviditet og amning

Arixtra må ikke anvendes af gravide kvinder, medmindre det er absolut nødvendigt. Du må ikke amme, hvis du tager Arixtra. Hvis du er **gravid** eller **ammer**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Arixtra indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 23 mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Arixtra injektionssprøjter indeholder latex

Kanylehylsteret indeholder latex, hvilket kan medføre allergiske reaktioner hos personer, der ikke kan tåle latex.

→ **Fortæl det til lægen**, inden du bliver behandlet med Arixtra, hvis du er overfølsom over for latex.

3. Sådan skal du tage Arixtra

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Din vægt	Sædvanlig dosis
Under 50 kg	5 mg en gang daglig.
Mellem 50 kg og 100 kg	7,5 mg en gang daglig.
Over 100 kg	10 mg en gang daglig. Denne dosis kan blive nedsat til 7,5 mg en gang daglig, hvis du lider af en nyresygdom.

Arixtra skal injiceres på samme tidspunkt hver dag.

Sådan tager du Arixtra

- Arixtra injiceres under huden (subkutan) i en hudfold nederst på maven. Injektionssprøjten indeholder nøjagtig den dosis, som du har behov for. Der er forskellige injektionssprøjter for 5 mg, 7,5 mg og 10 mg dosis. **Se den trinvisse vejledning til sidst i denne indlægsseddel.**
- Arixtra må **ikke** injiceres i en muskel.

Hvor længe skal du tage Arixtra

Du skal fortsætte behandlingen lige så længe, som lægen siger, da Arixtra forebygger en alvorlig tilstand.

Hvis du har taget for meget Arixtra

Kontakt hurtigst muligt lægen eller apoteket, da der er øget risiko for blødninger.

Hvis du har glemt at tage Arixtra

- **Tag den manglende dosis, så snart du kommer i tanke om den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**
- Kontakt lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Stop ikke med at tage Arixtra uden vejledning

Hvis du stopper behandlingen uden lægens vejledning, er der risiko for, at du får blodpropper i benene eller i lungerne. **Kontakt lægen eller apoteket, inden du stopper behandlingen.**

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilstande du skal holde øje med

Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi): Disse er meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000) hos personer, som tager Arixtra. Symptomer inkluderer:

- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), som kan gøre det svært at synke eller at trække vejret
- kollaps.

➔ **Kontakt lægen omgående, hvis du får disse symptomer. Stop med at tage Arixtra.**

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 100 personer**, som behandles med Arixtra.

- **blødninger** (fx fra operationsstedet, fra et allerede eksisterende mavesår, næseblod, gummer, blod i urinen, ophostning af blod, blødning fra øjnene, blødning i ledspalter, indre blødning i livmoderen)
- **lokale blodansamlinger** (i vilkårlige organer/væv)
- **anæmi** (blodmangel, et nedsat antal røde blodlegemer)
- **blå mærker.**

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**, som behandles med Arixtra.

- hævelse (*ødem*)
- hovedpine
- smerter
- brystsmerter
- kortåndethed
- udslæt eller hudkløe
- væskesivning fra operationssåret
- feber
- kvalme eller opkastning
- nedsat eller øget antal blodplader (blodceller der er nødvendige for, at blodet kan størkne)
- forhøjede levertal.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, som behandles med Arixtra.

- allergisk reaktion (herunder kløe, hævelse og udslæt)
- indre blødning i hjerne, lever eller mave
- uro eller forvirring
- besvimelse eller svimmelhed, lavt blodtryk

- døsighed eller træthed
- rødmen
- hoste
- smerte og hævelse ved indstikstedet
- sårinfektion
- øget nitrogenindhold i blodet
- smerter i benene eller mavesmerter
- fordøjelsesbesvær
- diarré eller forstoppelse
- forhøjet indhold af bilirubin (et stof produceret i leveren) i blodet
- nedsat indhold af kalium i blodet
- smerter i den øverste del af maven eller halsbrand.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
- Arixtra behøves ikke at blive opbevaret i køleskab.

Brug ikke dette lægemiddel:

- efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis du bemærker, at opløsningen indeholder partikler eller er misfarvet.
- hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget.
- hvis du har lukket op for en sprøjte, som du ikke tager med det samme.

Bortskaffelse af injektionssprøjter:

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester og injektionssprøjter. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Arixtra indeholder

Det aktive stof er:

- 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvæske
- 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvæske
- 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvæske

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre/natriumhydroxid til pH-justering (se punkt 2).

Arixtra indeholder ikke animalske produkter.

Udseende og pakningsstørrelser

Arixtra er en klar og farveløs til svag gul injektionsvæske. Arixtra leveres i en fyldt sprøjte forsynet med et sikkerhedssystem til forebyggelse af skader ved nålestik efter brug. Arixtra fås i pakninger med

henholdsvis 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

Fremstiller:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1, rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Typer af sikkerhedssprøjter

Der findes to typer sikkerhedssprøjter med Arixtra. Sikkerhedssprøjterne er udarbejdet for at beskytte dig mod nålestik efter brug. Den ene type sikkerhedssprøjte har et **automatisk** beskyttelsessystem af nålen, hvorimod den anden har et **manuelt** beskyttelsessystem af nålen.

Sikkerhedssprøjtes forskellige dele:

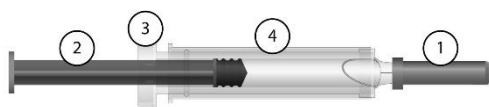
- ① Kanylehylster
- ② Stempel
- ③ Fingerstøtte
- ④ Sikkerhedsmanchet

Figur 1. Injektionssprøjte med **automatisk** beskyttelsessystem af nålen

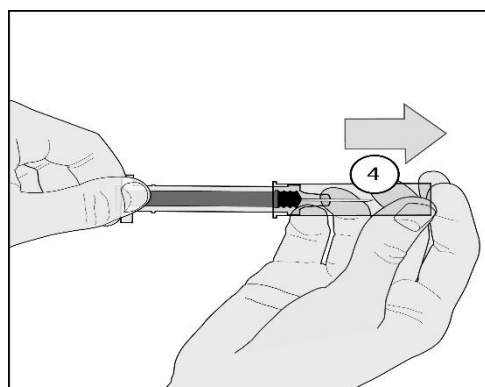


Injektionssprøjte med **manuelt** beskyttelsessystem af nålen

Figur 2. Injektionssprøjte med **manuelt** beskyttelsessystem af nålen



Figur 3. Injektionssprøjte med et **manuelt** sikkerhedssystem, hvor en sikkerhedsmanchet bliver trukket hen over nålen **efter brug**.



VEJLEDNING I BRUG AF ARIXTRA (trin for trin)

Instruktion

Denne vejledning kan bruges til begge typer af injektionssprøjter (automatisk og manuelt beskyttelsessystem af nålen).

Det vil tydeligt fremgå af vejledningen, hvor instruktionen for de to injektionssprøjter er forskellige.

1. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe og tør med håndklæde.

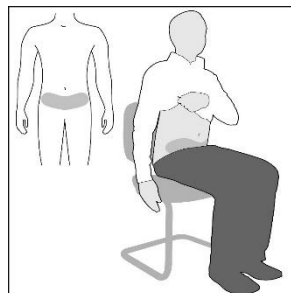
2. Tag injektionssprøjten ud af æsken og tjek:

- at udløbsdatoen ikke er overskredet
- at opløsningen er klar, farveløs til svag gul og ikke indeholder partikler
- at injektionssprøjten ikke tidligere har været åbnet, og at denne ikke er beskadiget.

3. Sæt eller læg dig i en behagelig stilling.

Vælg et sted nederst på maven, mindst 5 cm fra navlen (fig. A).

Indsprøjtningerne foretages skiftevis i venstre og højre side nederst på maven. Dette vil mindske ubehag ved injektionsstedet. Spørg sygeplejersken eller lægen til råds, hvis det ikke er muligt at give injektionen nederst på maven.



Figur A

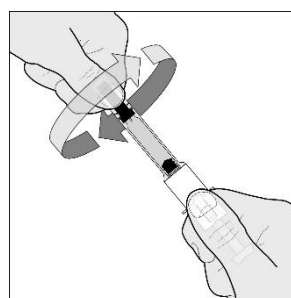
4. Rens injektionsområdet med en spritserviet.

5. **Fjern kanylehylsteret** ved først at dreje det (fig. B1) og dernæst trække det i lige linje væk fra sprøjten cylinder (fig. B2).

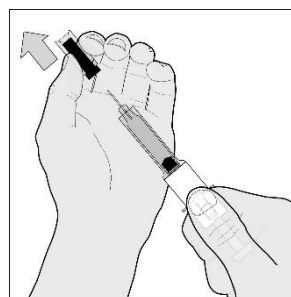
Smid kanylehylsteret ud.

Vigtigt!

- **Undgå at røre ved kanylen** eller lade den komme i berøring med omgivelserne før injektionen.
- Det er helt normalt, at der er en lille luftboble i sprøjten. **Forsøg ikke at fjerne denne luftboble før indsprøjtning** – du risikerer at miste noget af medicinen.



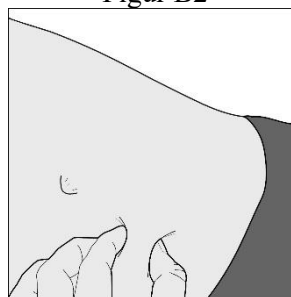
Figur B1



Figur B2

6. **Efter rensning nives let i huden, så der dannes en hudfold.**

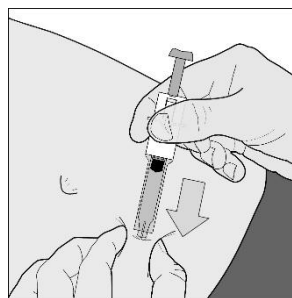
Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen (fig. C).



Figur C

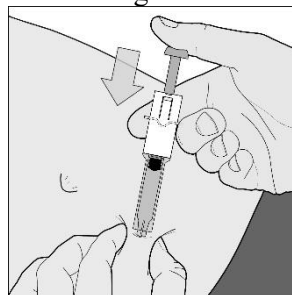
7. Hold godt fast i sprøjten ved fingerstøtten.

Indfør kanylen i hele dens længde vinkelret på hudfolden (fig. D).



Figur D

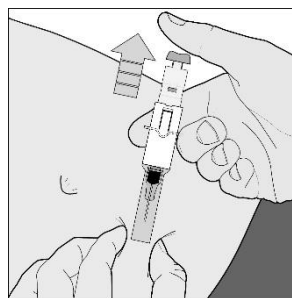
8. Tøm sprøjten HELT ved at trykke stemplet helt i bund (fig. E).



Figur E

Injektionssprøjte med automatisk beskyttelsessystem af nålen

9. Slip stemplet igen, så nålen automatisk trækker sig ud af huden og op i en sikkerhedsmanchet, hvor den fastlåses permanent (fig. F).



Figur F

Injektionssprøjte med manuelt beskyttelsessystem af nålen

9. Efter indsprøjtningen skal du holde om injektionssprøjten sikkerhedsmanchet med den ene hånd og med en fast bevægelse trække fingerstøtten tilbage med den anden hånd. Herved vil hættens blive løsnet. Træk derefter hættens op over injektionssprøjten, indtil den låses over nålen. Dette er vist i figur 3 i begyndelsen af denne vejledning.

Smid ikke den brugte sprøjte ud med husholdningsaffaldet. Smid den brugte sprøjte ud, som anvist af din læge eller apoteket.