

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,3 ml) yra 1,5 mg fondaparinukso natrio druskos (*fondaparinuxum natriicum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas: vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiesiems po sudėtingos kojų ortopedinės operacijos, pvz., šlaunikaulio lūžio, kelio sąnario operacijos ar klubo sąnario pakeitimo.

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiesiems, kuriems atliekamos abdominalinės operacijos ir kuriems nuspręsta, jog yra didelis tromboembolinių komplikacijų pavojus, pvz., pacientams, kuriems atliekama pilvo organų vėžio operacija (žr. 5.1 skyrių).

Venų tromboembolijos profilaktika vidaus ligomis sergantiems suaugusiesiems, kuriems yra didelė VTE išsivystymo pavojus ir kurių judėjimas apribotas dėl ūminės ligos, pavyzdžiui, širdies nepakankamumo ir (arba) ūminio kvėpavimo sutrikimo ir (arba) ūminės infekcinės ar uždegiminės ligos.

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė ūminė simptominė savaiminė apatinių galūnių paviršinių venų trombozė, bet kartu nėra giliųjų venų trombozės, gydymas (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pacientai, kuriems atliekama didelė ortopedinė ar abdominalinė operacija

Po operacijos rekomenduojama fondaparinukso dozė yra 2,5 mg. Ji injekuojama po oda kartą per dieną.

Jei nusistovėjo hemostazė, pradinę dozę reikėtų vartoti praėjus nuo operacijos pabaigos 6 valandoms.

Gydymas tęsiamas tol, kol išnyksta venų tromboembolijos pavojus, paprastai kol pacientas pradeda vaikščioti, t. y. po operacijos ne mažiau kaip 5-9 dienas. Patirtis rodo, kad pacientams po šlaunikaulio lūžio operacijos VTE atsiradimo pavojus laikosi ilgiau negu 9 dienas. Patariama apsvarstyti, ar minėtiems pacientams nereikalingas ilgesnis, t. y. papildomai iki 24 dienų, profilaktinis gydymas fondaparinukso (žr. 5.1 skyrių).

Vidaus ligomis sergantys pacientai, kuriems yra didelis tromboembolinių komplikacijų išsivystymo pavojus (vertinamas kiekvienam ligoniui individualiai)

Rekomenduojama fondaparinukso dozė yra 2,5 mg. Ji švirkščiami po oda kartą per parą. Vidaus ligomis sergantys pacientai klinikinių tyrimų metu gydyti 6-14 dienų (žr. 5.1 skyrių).

Paviršinių venų trombozės gydymas

Rekomenduojama fondaparinukso dozė yra 2,5 mg vieną kartą per parą, sušvirkščiami po oda. Pacientams, kuriuos tinka gydyti 2,5 mg fondaparinukso doze, turi pasireikšti ūminė simptominė savaiminė izoliuota apatinių galūnių paviršinių venų trombozė, apimanti bent 5 cm venos ilgio ir diagnozuota ultragarsiniu tyrimu ar kitais objektyviais tyrimo metodais. Gydymą reikia pradėti kiek galima anksčiau, kai tik nustatoma diagnozė ir patvirtinama, kad kartu nėra GVT ar paviršinių venų trombozės arčiau kaip per 3 cm nuo poodinės ir šlauninės venos jungties. Gydyti reikia ne trumpiau kaip 30 parų ir ne ilgiau kaip 45 paras pacientus, kuriems yra didelė tromboembolinių komplikacijų rizika (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Pacientams reikia rekomenduoti vaistinį preparatą susišvirkšti savarankiškai, jeigu jie nori ir gali tai padaryti. Gydytojas turi aiškiai paaiškinti, kaip vaistinį preparatą susišvirkšti savarankiškai.

- *Pacientai, kuriems bus atliekama chirurginė operacija arba kitokia invazinė procedūra*
Pacientams, kuriems pasireiškia paviršinių venų trombozė ir bus atliekama chirurginė operacija arba kitokia invazinė procedūra, jeigu įmanoma, 24 valandas prieš chirurginę operaciją fondaparinukso vartoti negalima. Fondaparinuko vartojimą galima atnaujinti, praėjus ne mažiau kaip 6 valandoms po chirurginės operacijos, kai sustabdomas kraujavimas.

Specialios pacientų grupės

Pacientams, kuriems atliekama operacija, parenkant pirmosios fondaparinukso injekcijos laiką pacientams, kurių amžius ≥ 75 metų, kurių svoris < 50 kg, ir/ar kuriems dėl inkstų pažeidimo kreatinino klirensas yra nuo 20 iki 50 ml/min., būtina tiksliai laikytis visų reikalavimų.

Pirmoji fondaparinukso injekcija negali būti daroma, jei pasibaigus operacijai nepraėjo 6 valandos. Vaisto galima injekuoti tik nusistovėjus hemostazei (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika.* Fondaparinukso negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Dozę reikia sumažinti iki 1,5 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 50 ml/min.), dozės mažinti nereikia.
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinukso negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Dozę reikia sumažinti iki 1,5 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 50 ml/min.), dozės mažinti nereikia. 1,5 mg vaistinio preparato dozės saugumas ir veiksmingumas netirti (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika.* Dozavimo koreguoti nebūtina pacientams, kurie serga lengvu ar vidutiniu sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Jei kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, fondaparinukso reikia vartoti atsargiai, nes ši pacientų grupė nebuvo tirta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinukso saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, netirti, todėl šios grupės pacientams fondaparinukso vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija. Fondaparinukso nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 17 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą.

Mažas kūno svoris

- *VTE profilaktika.* Pacientams, kurių kūno svoris yra < 50 kg, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Fondaparinuxo eliminacija mažėja priklausomai nuo kūno svorio. Tokiems pacientams fondaparinuxą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinuxo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 50 kg, netirti, todėl šios grupės pacientams fondaparinuxo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Fondaparinuxas suleidžiamas giliai po oda gulinčiam pacientui. Injekcijos vieta kiekvieną kartą keičiama: švirkščinama pakaitomis į kairę arba dešinę priekinę šoninę ir kairę arba dešinę užpakalinę šoninę pilvo sienelės sritį. Kad vartojant užpildytą švirkštą nebūtų prarasta vaistinio preparato, prieš injekciją oro burbuliukų iš švirkšto išstumti nereikia. Adata į odos raukšlę, susidarantią suėmus odą nykščiu ir smiliumi, susmeigiama statmenai visa. Odos raukšlė laikoma per visą injekcijos laiką.

Dėl papildomų reikalavimų atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Reikšmingas klinikai aktyvus kraujavimas.
- Ūminis bakterinis endokarditas.
- Sunkus inkstų pažeidimas, kurio metu kreatinino klirensas būna < 20 ml/min.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fondaparinuxas skirtas tik leisti po oda. Vaisto į raumenis vartoti negalima.

Kraujavimas

Gydant pacientus, kuriems dėl įgimto ar įgyto krešėjimo sutrikimo (pvz., trombocitų kiekis < 50 000/mm³), skrandžio ir žarnų aktyvios opaligės, neseniai į smegenis išsiliejusio kraujo, neseniai atliktos galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos yra didesnis kraujavimo pavojus, bei toliau nurodytų specialių grupių pacientams fondaparinuxą reikia vartoti atsargiai.

- *VTE profilaktika.* Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti kraujavimo atsiradimo pavojų, neturėtų būti skiriami kartu su fondaparinuxu. Tokiems vaistams priklauso desirudinas, fibrinoliziniai preparatai, GP IIb/IIIa receptorių antagonistai, heparinas, heparinoidai, mažo molekulinio svorio heparinas (MMSH). Jei būtina, sutinkamai su 4.5 skyriuje pateikta informacija, gali būti vartojamas kartu vitamino K antagonistas. Kitokių trombocitų agregaciją mažinančių vaistinių preparatų (acetilsalicilo rūgšties, dipiridamolio, sulfpirazono, tiklopidino ar klopidogrelio) ir NVNU (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) reikėtų vartoti atsargiai. Jei minėtų vaistų vartoti kartu būtina, reikalingas nuolatinis stebėjimas.
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinuxą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie kartu vartoja kitokių vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką.

Paviršinių venų trombozės gydymas

Prieš pradėdant gydymą fondaparinuxu, spaudžiamuoju ultragarsu arba objektyviais tyrimo metodais reikia nustatyti, kad paviršinių venų trombozė pasireiškė toliau kaip per 3 cm nuo poodinės ir šlauninės venos jungties ir kartu nėra GVT. Duomenų apie 2,5 mg fondaparinuxo dozės vartojimą pacientams, kuriems pasireiškė paviršinių venų trombozė ir kartu yra GVT arba paviršinių venų trombozė pasireiškė arčiau kaip per 3 cm nuo poodinės ir šlauninės venos jungties, nėra (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

2,5 mg fondaparinukso dozės saugumas ir veiksmingumas neiširtas šių grupių pacientams: pacientai, kuriems pasireiškė paviršinių venų trombozė po skleroterapijos arba dėl intraveninės sistemos komplikacijų, pacientai, kuriems per ankstesnius 3 mėnesius pasireiškė paviršinių venų trombozė, pacientai, kuriems per ankstesnius 6 mėnesius pasireiškė venų tromboembolinė liga, arba pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Spinalinė / epidurinė anestezija

Pacientams, kuriems atliekama didelė ortopedinė operacija, jei vartojant fondaparinukną daroma spinalinė / epidurinė anestezija, ar spinalinė punkcija, galima epidurinė ar spinalinė kraujosruva, kuri gali sukelti ilgalaikį ar nuolatinį paralyžių. Ši reta komplikacija gali padažnėti pooperaciniu laikotarpiu, jei naudojami įkišamieji epiduriniai kateteriai ar kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių medžiagų.

Pagyvenę pacientai

Pavojus kraujuoti pagyvenusiems žmonėms yra didesnis, nes inkstų veiklai su amžiumi susilpnėjus, fondaparinukną lėčiau šalinamas, todėl jis organizmą veikia ilgiau (žr. 5.2 skyrių). Fondaparinukną pagyvenusiems pacientams reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

- *VTE profilaktika.* Pacientams, kurių kūno svoris yra < 50 kg, gali būti padidėjusi kraujavimo rizika. Fondaparinukso eliminacija mažėja priklausomai nuo svorio. Tokiems pacientams fondaparinukną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Klinikinių tyrimų duomenų apie fondaparinukso vartojimą gydant paviršinių venų trombozę pacientams, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 50 kg, nėra. Todėl tokiems pacientams paviršinių venų trombozę gydyti fondaparinuknu nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika.* Fondaparinukną daugiausia šalinamas per inkstus. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., gali būti padidėjusi kraujavimo ir VTE rizika, todėl juos gydyti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius). Klinikinių duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min., nepakanka.
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinukso negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-50 ml/min. ribose, vaistinio preparato dozė reikia sumažinti iki 1,5 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). 1,5 mg vaistinio preparato dozės saugumas ir veiksmingumas netirti.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika.* Fondaparinukso dozavimo koreguoti nebūtina. Reikėtų kruopščiai apsvaistinti, ar vartoti fondaparinukną pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kadangi jų organizme trūksta krešėjimo faktorių, todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.2 skyrių).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Klinikinių paviršinių venų trombozės gydymo fondaparinuknu tyrimų su pacientais, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, duomenų nėra. Todėl šios grupės pacientams paviršinių venų trombozę gydyti fondaparinuknu nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra heparino sukelta trombocitopenija

Fondaparinukną reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo HST. Ar pacientams, kuriems yra II tipo HST, fondaparinukso vartoti veiksminga ir saugu, formaliai netirta. Fondaparinuknas nesijungia su 4 trombocitų faktoriu, ir kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems yra II tipo heparino sukelta trombocitopenija (HST), serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinuknu gydytiems pacientams.

Alergija lateksui

Užpildyto švirškšto adatos apsauginiame gaubtelyje yra sausos natūralios lateksinės gumos, kuri gali sukelti alerginių reakcijų lateksui jautriems asmenims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Kraujavimo pavojus didėja, jei kartu su fondaparinuxu vartojama preparatų, kurie gali didinti kraujavimo pavojų. (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji antikoagulantai (varfarinas), trombocitų agregacijos inhibitoriai (acetilsalicilo rūgštis), NVNU (piroksikamas) ir digoksinas fondaparinuxo farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose fondaparinuxo dozė (10 mg) buvo didesnė negu dozė, rekomenduojama šioms indikacijoms. Fondaparinuxas nedaro įtakos nei varfarino sukeltiems INR pokyčiams, nei kraujavimo laikui gydymo acetilsalicilo rūgštimi ar piroksikamu metu, nei digoksino, kai plazmoje nusistovi pastovus jo kiekis, farmakokinetikai.

Tolesnis gydymas kitokiais antikoagulantais

Jei toliau gydoma heparinu ar MMSH, pirmąją minėtų preparatų injekciją reikėtų daryti, kaip taisyklė, praėjus dienai po paskutinės fondaparinuxo injekcijos.

Jei toliau pradedama gydyti vitamino K antagonistu, fondaparinuxo vartojimą reikia tęsti tol, kol atsiras reikiamas INR pokytis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamai duomenų apie fondaparinuxo vartojimą nėštumo laikotarpiu. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie vaisto poveikį nėštumui, gemalo ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir naujagimio vystymuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža. Nėščioms moterims fondaparinuxas skiriamas tik būtinu atveju.

Žindymas

Fondaparinuxas išskiriamas į žiurkės pieną, tačiau nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Fondaparinuxu gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Vaisto rezorbcija iš kūdikio burnos mažai tikėtina.

Vaisingumas

Duomenų apie fondaparinuxo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kokio nors poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Vartojant fondaparinuxą, dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimo komplikacijos (įvairiose vietose, įskaitant retus kraujavimo į kaukolės vidų/smegenis ir retroperitoninį tarpą atvejus) ir anemija. Pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, fondaparinuxą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Fondaparinuxo saugumas nustatytas remiantis šiais duomenimis:

- 3 595 pacientų, kuriems buvo atliktos sudėtingos kojų ortopedinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientų, kurie operuoti dėl šlaunikaulio lūžio ir kurie po 1 savaitės pradinės profilaktikos toliau buvo gydomi 3 savaites (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);

- 1 407 pacientų, kuriems buvo atliktos abdominalinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 vidaus ligomis sergančių pacientų, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 14 dienų (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo NKA ar MI be ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo MI su ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientų, kuriems gydyta venų tromboembolija ir vidutinė fondaparinukso vartojimo trukmė buvo 7 dienos (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ir Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šias nepageidaujamas reakcijas reikia vertinti atsižvelgiant į indikacijų chirurginių ar medicininių kontekstą. Nepageidaujamų reiškinių pobūdis taikant ŪKS programą atitinka nepageidaujamas reakcijas, registruotas taikant VTE profilaktiką.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasė MedDRA	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			žaidos infekcija po operacijos
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	anemija, pooperacinis kraujavimas, kraujavimas iš gimdos ir makšties*, atsikosėjimas krauju, hematurija, hematoma, kraujavimas iš dantenų, purpura, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas į sąnarius*, kraujavimas į akį*, kraujosruvos*	trombocitopenija, trombocitemija, trombocitų sutrikimas, krešėjimo sutrikimas	kraujavimas į retroperitoninį tarpą*, kraujavimas iš kepenų, į kaukolės vidų ar į smegenis*
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			alerginė reakcija (įskaitant labai retus pranešimus apie angioneurozinę edemą, anafilaktoidinę / anafilaksinę reakciją)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			hipokalemija, padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis (Nba) ^{1*}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		galvos skausmas	nerimas, sumišimas, svaigulys, mieguistumas, svaigimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			hipotenzija

<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		dusulys	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		pykinimas, vėmimas	pilvo skausmas, dispepsija, gastritas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	bilirubinemija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		eriteminis išbėrimas, niežėjimas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		edema, periferinė edema, skausmas, karščiavimas, krūtinės skausmas, sekrecija iš žaizdos	reakcija injekcijos vietoje, kojos skausmas, nuovargis, kraujosmūdis į veidą ir kaklą, apalpinimas, karščio pylimas, lytinių organų edema

⁽¹⁾ Nba – tai nebaltyminis azotas, kurio yra, pvz., šlapale, šlapimo rūgštyje, aminorūgštyse ir t. t.

* Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų pasireiškė vartojant didesnes dozes: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ir 10 mg/0,8 ml.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnės negu rekomenduojamos fondaparinukso dozės gali didinti kraujavimo pavojų. Fondaparinukso priešnuodžio nežinoma.

Jei prasidėjo su perdozavimu susijęs kraujavimas, reikia nutraukti Arixtra vartojimą ir nustatyti pirminę kraujavimo priežastį. Reikėtų apsvarstyti ir pradėti taikyti tinkamas pagalbos priemonės: chirurginiu būdu stabdyti kraujavimą, perpilti kraują, šviežią plazmą, taikyti plazmaferezę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai.
ATC kodas: B01AX05

Farmakodinaminis poveikis

Fondaparinuksas yra sintetinis selektyvus aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius. Šis vaistinis preparatas, prisijungęs prie antitrombino III (ATIII), selektyviai slopina Xa faktorių, todėl sukelia antitrombozinį poveikį. ATIII, prie kurio selektyviai prisijungia fondaparinuksas, stipriau (maždaug 300 kartų) neutralizuoja natūralų Xa faktorių, todėl nutrūksta kraujo krešėjimo grandinė, vadinasi, sustoja trombino sintezė ir trombų augimas. Fondaparinuksas neinaaktyvuoja trombino (aktyvuoto II faktoriaus) ir neveikia trombocitų.

2,5 mg fondaparinukso dozė nedaro įtakos nei įprastų krešėjimo tyrimų rodmenims, tokiems kaip DATL (daliniam aktyvinto tromboplastino laikui), AKL (aktyvintam krešėjimo laikui), PT (protrombino laikui) /INR plazmoje, nei kraujavimo laikui ar fibrinoliziniam aktyvumui. Tačiau buvo gauta pavienių spontaninių pranešimų apie pailgėjusį DATL.

Fondaparinukso kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems heparinas sukėlė trombocitopeniją, serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinukso gydytiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po sudėtingos kojų ortopedinės operacijos pacientams, kurie vaisto vartojo ne ilgiau kaip 9 dienas

Buvo parengta fondaparinukso klinikinė programa, kurios tikslas – nustatyti, ar veiksminga VTE, t. y. proksimalinių ir distalinių giliųjų venų trombozės bei plaučių embolijos, profilaktika vartojant fondaparinuksą pacientams, kuriems atlikta sudėtinga kojų ortopedinė operacija: šlaunikaulio lūžio, kelio sąnario operacija ar kubo sąnario pakeitimas. II ir III fazės kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau kaip 8 000 pacientų (1 711 pacientų, kuriems atlikta šlaunikaulio lūžio, 5 892 pacientai, kuriems pakeistas klubo sąnarys ir 1 367 pacientai, kuriems atlikta sudėtinga kelio operacija), metu vieniems pacientams buvo injekuojama 2,5 mg fondaparinukso dienos dozė, kuri pradėta vartoti praėjus po operacijos pabaigos 6-8 valandoms, kitiems – enoksaparino 40 mg dienos dozė, pradėta vartoti 12 valandų prieš operaciją, arba 30 mg dozė, pradėta vartoti du kartus per dieną praėjus po operacijos 12-24 valandoms.

Šio tyrimo rezultatų bendrosios analizės duomenimis, fondaparinuksas, vartojamas rekomenduojamomis dozėmis, palyginti su enoksaparinu reikšmingai sumažino (54 % [PI 95 %, 44 %, 63 %]) VTE atvejų, atsiradusių po operacijos ne vėliau kaip 11 dieną, dažnumą. Jis nepriklauso nuo operacijos tipo. Dauguma vertinamosios baigties reiškinių, nustatytų neplaninės venografijos būdu, buvo susiję su distalinių giliųjų venų tromboze, tačiau reikšmingai sumažėjo ir proksimalinių giliųjų venų trombozės atvejų. Simptominių VTE atvejų kiekis, įskaitant plaučių emboliją, abiejose pacientų grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Tyrimo, kurio metu lygintas fondaparinukso ir 40 mg enoksaparino dienos dozės, pradėtos vartoti 12 valandų prieš operaciją, poveikis, reikšmingas kraujavimas pastebėtas 2,8 % pacientų, vartojančių fondaparinukso, palyginti su 2,6 % pacientų, gydomų enoksaparinu.

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po šlaunikaulio lūžio operacijos pacientams, kurie po pirminės 1 savaitės profilaktikos vaisto vartojo papildomai ne ilgiau kaip 24 dienas

Dvigubu aklu metodu atlikto klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti 737 pacientai, metu po šlaunikaulio lūžio operacijos 7 (\pm 1) dienas ligoniai vartojo kartą per dieną 2,5 mg fondaparinukso. Pasibaigus minėtam periodui, iš tyrimo dalyvavusių pacientų atsitiktiniu būdu parinkti 656 ligoniai toliau 21 (\pm 2) dieną vartojo kartą per dieną 2,5 mg fondaparinukso ar placebo. Nustatyta, kad fondaparinuksas reikšmingai sumažino, palyginti su placebo, bendrąjį VTE dažnumą [atitinkamai 3 (1,4 %) pacientai, palyginti su 77 (35 %) pacientais]. Dauguma VTE atvejų (70/80) buvo venografijos būdu nustatyta besimptomė giliųjų venų trombozė. Be to, fondaparinuksas reikšmingai sumažino simptomines VTE (giliųjų venų trombozės ir/ar plaučių embolijos), įskaitant du mirtinus plaučių embolijos atvejus placebo grupėje, dažnumą [atitinkamai 1 (0,3 %) pacientas, palyginti su 9 (2,7 %) pacientais]. Didesnis kraujavimas, visada iš operacijos vietos ir nemirtinas, pastebėtas 8 (2,4 %)

pacientams, kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso, palyginti su 2 (0,6 %) pacientais, kurie vartojo placebo.

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po abdominalinių operacijų pacientams, kuriems nuspręsta, jog yra didelis tromboembolinių komplikacijų pavojus, pvz., pacientams, kuriems atliekama pilvo organų vėžio operacija

Dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu atsitiktinai parinkti 2927 pacientai 7 + 2 dienas vartojo 2,5 mg fondaparinukso vieną kartą per parą arba dalteparino 5000 TV vieną kartą per parą. Dalteparino buvo skirta viena 2500 TV injekcija prieš operaciją ir 2500 TV pirmoji injekcija po operacijos. Daugiausiai buvo atliekamos storųjų ir tiesiosios žarnos, skrandžio, kepenų, tulžies pūslės šalinimo ar kitos tulžies takų operacijos. Šešiasdešimt devyniems procentams pacientų operacijos buvo atliktos dėl vėžio. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems atliktos urologinės (ne inkstų), ginekologinės, laparoskopinės ar kraujagyslių operacijos.

Tyrimo rezultatai parodė, fondaparinukso vartojusių pacientų atveju bendros VTE pasireiškė 47/1027 (4,6 %) o dalteparino vartojusių atveju - 62/1021 (6,1 %) pacientų; skirtumo santykio sumažėjimas [95 %CI] = -25,8% [-49,7 %, 9,5 %]. Bendro VTE dažnio skirtumas, kuris tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas, buvo daugiausia dėl besimptomės distalinių giliųjų venų trombozės (GVT) atvejų sumažėjimo. Simptominės GVT atvejų skaičius buvo panašus abiejose grupėse: 6 pacientai (0,4 %) fondaparinukso vartojusių pacientų grupėje ir 5 pacientai (0,3 %) dalteparino vartojusių pacientų grupėje. Pacientų po vėžio operacijų pogrupyje VTE dažnis buvo 4,7 % fondaparinukso vartojusių pacientų grupėje ir 7,7 % dalteparino vartojusių pacientų grupėje.

Didelis kraujavimas buvo pastebėtas 3,4 % pacientų fondaparinukso vartojusių pacientų grupėje ir 2,4% – dalteparino vartojusių pacientų grupėje.

Veninės tromboembolijos (VTE) profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams, kuriems yra didelis tromboembolinių komplikacijų išsivystymo pavojus ir kurių judėjimas apribotas dėl ūminės ligos

Klinikinio dvigubai aklu metodu atlikto atsitiktinių imčių tyrimo metu 839 vidaus ligomis sergantys 60 metų arba vyresni pacientai 6 - 14 dienų vieną kartą per parą vartojo 2,5 mg fondaparinukso arba placebo. Ligoniai buvo gydomi ligoninėje dėl stazinio širdies nepakankamumo (III arba IV klasė pagal NYHA) ir (arba) ūminės kvėpavimo, infekcinės arba uždegiminės ligos. Buvo planuojama, kad paciento judėjimas bus apribotas mažiausiai keturias dienas. Fondaparinukso gydytiems pacientams žymiai sumažėjo bendras VTE dažnumas, palyginti su vartojusiais placebo (pasireiškė atitinkamai 18 pacientų (5,6%) ir 34 pacientams (10,5%)). Daugiausia stebėta besimptomė distalinių sričių GVT. Fondaparinukas taip pat žymiai sumažino pripažintų mirtį sukėlusių PE dažnumą (stebėta 0 Arixtra vartojusiems (0,0%) bei 5 (1,2%), vartojusiems placebo pacientų). Didelis kraujavimas stebėtas 1 pacientui (0,2%) kiekvienoje grupėje.

Pacientų, kuriems pasireiškė ūminė simptominė savaiminė paviršinių venų trombozė ir kartu nėra giliųjų venų trombozės (GVT), gydymas

Dvigubai aklu būdu atliktame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime (CALISTO) dalyvavo 3002 pacientai, kuriems pasireiškė simptominė savaiminė izoliuota apatinių galūnių paviršinių venų trombozė, apimanti ne mažiau kaip 5 cm venos ilgio, patvirtinta spaudžiamuoju ultragarsiniu tyrimu. Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu jiems kartu pasireiškė GVT arba paviršinių venų trombozė arčiau kaip per 3 cm nuo paviršinės ir šlauninės venų jungties. Pacientai buvo pašalinti iš tyrimo, jeigu jiems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), mažas kūno svoris (< 50 kg), aktyvus vėžys, simptominė PE arba neseniai buvusi GVT/PE (< 6 mėnesių) arba paviršinių venų trombozė (< 90 parų), arba paviršinių venų trombozė, susijusi su skleroterapija arba i.v. sistemos komplikacijomis, arba jiems buvo didelė kraujavimo rizika.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą arba placebo 45 paras papildomai su elastinėmis kojineis, analgetikais ir (arba) lokalaus poveikio NVNU grupės priešuždegiminiais vaistinėmis preparatais. Pacientai buvo stebėti iki 77-tos

paros. Tiriamųjų populiacijoje buvo 64 % moterų, vidutinis amžius 58 metų, 4,4 % pacientų kreatinino klirensas buvo < 50 ml/min.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis, kuri buvo jungtinė simptominės PE, simptominės GVT, simptominės paviršinių venų trombozės išplitimo, simptominės paviršinių venų trombozės pasikartojimo arba mirties iki 47-tos paros vertinamoji baigtis, reikšmingai sumažėjo nuo 5,9 % placebo grupės pacientams, iki 0,9 % pacientams, kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę (santykinės rizikos sumažėjimas: 85,2 %, 95 % PI, 73,7 % - 91,7 % [$p < 0,001$]). Kiekvieno pirminės vertinamosios baigties tromboembolinio reiškinio dažnis fondaparinukso vartojantiems pacientams irgi reikšmingai sumažėjo: simptominė PE [0 (0 %), palyginti su 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], simptominė GVT [3 (0,2 %), palyginti su 18 (1,2 %), santykinės rizikos sumažėjimas 83,4 % ($p < 0,001$)], simptominės paviršinių venų trombozės išplitimas [4 (0,3 %), palyginti su 51 (3,4 %); santykinės rizikos sumažėjimas 92,2 % ($p < 0,001$)], simptominė paviršinių venų trombozės pasikartojimas [5 (0,3 %), palyginti su 24 (1,6 %); santykinės rizikos sumažėjimas 79,2 % ($p < 0,001$)].

Mirtingumas buvo mažas ir panašus gydymo grupėse: 2 (0,1 %) mirties atvejai fondaparinukso grupėje, palyginti su 1 (0,1 %) mirties atveju placebo grupėje.

Veiksmingumas išsilaikė iki 77-to paros ir buvo pastovus visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kuriems pasireiškė venų varikozė, ir pacientus, kuriems pasireiškė paviršinių venų trombozė žemiau kelių.

Didelis kraujavimas gydymo metu pasireiškė 1 (0,1 %) fondaparinukso vartojusiam pacientui ir 1 (0,1 %) placebo grupės pacientui. Kliniškai reikšmingas nedidelis kraujavimas pasireiškė 5 (0,3 %) fondaparinukso vartojusiems pacientams ir 8 (0,5%) placebo grupės pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sušvirkštas į poodį fondaparinukas absorbuojamas greitai ir visiškai (absolūtus biologinis prieinamumas yra 100 %). Po vienkartinės 2,5 mg fondaparinukso injekcijos po oda jauniems sveikiems žmonėms didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max} vidurkis = 0.34 mg/l) atsiranda per 2 valandas, o dvigubai mažesnė koncentracija – praėjus 25 minutėms po injekcijos.

Pagyvenusių sveikų žmonių fondaparinukso farmakokinetika, jei po oda sušvirkšta 2 – 8 mg intervalo dozė, yra tiesinė. Vartojant vaisto vieną kartą per dieną, jo kiekis plazmoje nusistovi per 3-4 dienas ir tokiu atveju būna 1,3 karto didesnė C_{max} bei AUC.

Pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario persodinimo operacija, ir kurie kartą per dieną vartoja 2,5 mg fondaparinukso, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus vaisto kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (val.) – 2,8 (18 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pacientams, kuriems šlaunikaulio lūžis yra susijęs su senyvu amžiumi, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, vaisto C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pasiskirstymas

Fondaparinukso pasiskirstymo tūris yra ribotas (7-11 litrų). *In vitro* labai daug fondaparinukso, priklausomai nuo jo koncentracijos plazmoje, selektyviai prisijungia prie antitrombino baltymo (jei koncentracija yra nuo 0,5 iki 2 mg/l, prie ATIII prisijungia atitinkamai nuo 98,6 % iki 97,0 % vaisto). Reikšmingo fondaparinukso prisijungimo prie kitų plazmos baltymų, įskaitant 4 trombocitų faktorių (PF4), nepastebėta.

Kadangi fondaparinukas su kitais plazmos baltymais (išskyrus ATIII) reikšmingai nesijungia, sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais, dėl jų išstūmimo iš junginių su baltymais, tikriausiai nebūna.

Biotransformacija

Dar iki galo neištirtas, todėl kol kas duomenų apie fondaparinukso metabolizmą, ypač duomenų apie aktyvių jo metabolitų atsiradimą, nėra.

In vitro fondaparinuksas neslopina CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4), todėl *in vivo* fondaparinukso sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP, tikriausiai nepasireiškia.

Eliminacija

Sveikiems jauniems žmonėms Arixtra pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka maždaug 17 valandų, o sveikiems pagyvenusiems žmonėms – maždaug 21 valandą. 64-67 % nepakitusio fondaparinukso šalinama per inkstus.

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija. Fondaparinukso poveikis venų tromboembolijos profilaktikai (VTE) arba paviršinių venų trombozės gydymui vaikams ir paaugliams neištirtas.

Pagyvenę pacientai. Inkstų veikla su amžiumi silpnėja, todėl senatvėje gali silpnėti fondaparinukso šalinimas. Pacientų, kuriems > 75 metai kuriems atliekama ortopedinė operacija, apskaičiuotasis plazmos klirensas buvo nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už pacientų, kuriems < 65 metų, klirensą.

Inkstų pažeidimas. Pacientų, kurių inkstai silpnai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.), plazmos klirensas yra nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Jei pacientų inkstai vidutiniškai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.), plazmos klirensas būna mažesnis apie 2 kartus, jei inkstai labai pažeisti (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), plazmos klirensas būna maždaug 5 kartus mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali. Su klirensu susijęs galutinis pusinės eliminacijos periodas pacientams, kurių inkstai vidutiniškai pažeisti, trunka 29 valandas, o kurių inkstai labai pažeisti – 72 valandas.

Lytis. Įvedus svorio pataisą, lyties įtakos farmakokinetikai nepastebėta.

Rasė. Ar rasė gali daryti įtaką farmakokinetikai, neištirta. Sveikų azijiečių (japonų) ir europiečių tyrimų duomenimis, farmakokinetikos nesiskiria. Panašiai, juodaodžiams pacientams ir europiečiams po ortopedinės operacijos plazmos klirenso skirtumo nepastebėta.

Kūno svoris. Didėjant kūno svoriui, didėja ir fondaparinukso plazmos klirensas (padidėjus kūno svoriui 10 kg, klirensas padidėja 9 %).

Kepenų pažeidimas. Pavartojus poodinę fondaparinukso dozę pacientams, kurių kepenys pažeistos vidutiniškai (*Child-Pugh* kategorija B), viso (t. y. prisijungusio ir neprisijungusio) C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai iki 22 % ir 39 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Mažesnė fondaparinukso koncentracija plazmoje buvo paašškinta sumažėjusiu prisijungimu prie ATIII ir mažesne ATIII koncentracija plazmoje pacientams, kurių kepenys pažeistos, tuo būdu sumažėja fondaparinukso inkstų klirensas. Todėl manoma, kad pacientų, kurių kepenys nedaug ar vidutiniškai pažeistos, organizme neprisijungusio fondaparinukso koncentracija išlieka nepakitusi, taigi nėra būtina koreguoti vaisto dozės, atsižvelgiant į farmakokinetiką.

Fondaparinukso farmakokinetika, esant sunkiam kepenų pažeidimui, nebuvo tirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys, gauti atlikus įprastus saugumo farmakologijos, daug kartų vartojamos dozės toksiškumo ir toksinio poveikio genams tyrimus, rodo, kad vaistas specifinio

pavojaus žmogui nekelia. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie toksinį poveikį dauginimuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis vamzdelis (1 ml) su prijungta 27 dydžio 12,7 mm ilgio adata ir užkimštas iš brombutilo ar chlorobutilo elastomero pagamintu plunžeriniu kamščiu.

Arixtra tiekama pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų. Yra du švirkštų tipai:

- švirkštas su geltonu stūmokliu ir automatine saugos sistema,
- švirkštas su geltonu stūmokliu ir rankine saugos sistema.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcija po oda daroma lygiai taip, kaip klasikiniu švirkštu.

Prieš vartojant parenteralinį tirpalą būtina apžiūrėti, ar jame nėra drumzlių ir ar nepakitusi jo spalva.

Vaistinio preparato švirkštimo sau pačiam instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Arixtra užpildyto švirkšto adatos apsauga buvo sukurta su saugos sistema, kuri po injekcijos saugo nuo įsidūrimo adata.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/005-008

EU/1/02/206/024

EU/1/02/206/025

EU/1/02/206/026

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2007 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 2,5 mg fondaparinukso natrio druskos (*fondaparinuxum natriicum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas: vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiesiems po sudėtingos kojų ortopedinės operacijos, pvz., šlaunikaulio lūžio, kelio sąnario operacijos ar klubo sąnario pakeitimo.

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika suaugusiesiems, kuriems atliekamos abdominalinės operacijos ir kuriems nuspręsta, jog yra didelis tromboembolinių komplikacijų pavojus, pvz., pacientams, kuriems atliekama pilvo organų vėžio operacija (žr. 5.1 skyrių).

Venų tromboembolijos profilaktika vidaus ligomis sergantiems suaugusiesiems, kuriems yra didelė VTE išsivystymo pavojus ir kurių judėjimas apribotas dėl ūminės ligos, pavyzdžiui, širdies nepakankamumo ir (arba) ūminio kvėpavimo sutrikimo ir (arba) ūminės infekcinės ar uždegiminės ligos.

Preparatas skirtas gydyti nestabilia krūtinės angina ar miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NKA/MI be ST) sergantiems suaugusiesiems, kuriems neindikuotina skubi (< 120 min.) perkutaninė koronarų intervencija (PKI) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Miokardo infarkto su ST segmento pakilimu (MI su ST) gydymas suaugusiesiems, kurie yra gydomi trombolitika arba kuriems iš pradžių nėra taikoma jokia kita reperfusiono gydymo forma.

Suaugusiųjų, kuriems pasireiškė ūminė simptominė savaiminė apatinių galūnių paviršinių venų trombozė, bet kartu nėra giliųjų venų trombozės, gydymas (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pacientai, kuriems atliekama didelė ortopedinė ar abdominalinė operacija

Po operacijos rekomenduojama fondaparinukso dozė yra 2,5 mg. Ji injekuojama po oda kartą per dieną.

Jei nusistovėjo hemostazė, pradinę dozę reikėtų vartoti praėjus nuo operacijos pabaigos 6 valandoms.

Gydymas tęsiamas tol, kol išnyksta venų tromboembolijos pavojus, paprastai kol pacientas pradeda vaikščioti, t. y. po operacijos ne mažiau kaip 5-9 dienas. Patirtis rodo, kad pacientams po šlaunikaulio lūžio operacijos VTE atsiradimo pavojus laikosi ilgiau negu 9 dienas. Patariama apsvarstyti, ar minėtiems pacientams nereikalingas ilgesnis, t. y. papildomai iki 24 dienų, profilaktinis gydymas fondaparinuxu (žr. 5.1 skyrių).

Vidaus ligomis sergantys pacientai, kuriems yra didelis tromboembolinių komplikacijų išsivystymo pavojus (vertinamas kiekvienam ligoniui individualiai)

Rekomenduojama fondaparinuxo dozė yra 2,5 mg. Ji švirkščinama po oda kartą per parą. Vidaus ligomis sergantys pacientai klinikinių tyrimų metu gydyti 6-14 dienų (žr. 5.1 skyrių).

Nestabilios krūtinės anginos arba miokardo infarkto be ST segmento pakilimo (NKA/MI be ST) gydymas

Rekomenduojama vienkartinė fondaparinuxo paros dozė yra 2,5 mg, suleidžiama į poodį. Nustačius diagnozę, gydymą reikia pradėti kuo anksčiau ir tęsti ne ilgiau kaip 8 dienas arba iki išvykimo iš ligoninės (jei išleidžiama anksčiau).

Jei pacientui planuojama atlikti perkutaninę transluminalinę koronarų angioplastiką (PTKA), jos metu įprastai yra skiriamas nefracionuotas heparinas (NFH), reikėtų įvertinti galimo kraujavimo riziką, įskaitant ir tai, kada buvo skirta paskutinė fondaparinuxo dozė (žr. 4.4 skyrių). Apie tolesnį poodinį fondaparinuxo skyrimą po įmautės pašalinimo turėtų būti sprendžiama iš klinikinės būklės. Pagrindinio NKA/MI be ST tyrimo metu gydyti fondaparinuxu buvo pradėta ne anksčiau kaip po 2 valandų nuo įmautės pašalinimo.

Pacientų, sergančių miokardo infarktu su ST segmento pakilimu (MI su ST), gydymas

Rekomenduojama vienkartinė fondaparinuxo paros dozė yra 2,5 mg. Pirmoji fondaparinuxo dozė yra skiriama intraveniškai, o kitos dozės yra skiriamos poodinėmis injekcijomis. Nustačius diagnozę, gydymą reikia pradėti kuo anksčiau ir tęsti ne ilgiau kaip 8 dienas ar iki išvykimo iš ligoninės (jei išleidžiama anksčiau).

Jei pacientui planuojama atlikti antrinę perkutaninę transluminalinę koronarų angioplastiką (PTKA), jos metu įprastai yra skiriamas nefracionuotas heparinas (NFH), reikėtų įvertinti galimo kraujavimo riziką, įskaitant ir tai, kada buvo skirta paskutinė fondaparinuxo dozė (žr. 4.4 skyrių). Apie tolesnį poodinį fondaparinuxo skyrimą po įmautės pašalinimo turėtų būti sprendžiama iš klinikinės būklės. Pagrindinio MI su ST tyrimo metu gydyti fondaparinuxu buvo pradėta ne anksčiau kaip po 3 valandų nuo įmautės pašalinimo.

- *Pacientai, kuriems bus atliekama transplantato vainikinių arterijų šuntavimui (TVAS) persodinimo operacija*

Jei MI su ST ar NKA/MI be ST sergantiems pacientams planuojama atlikti transplantato širdies vainikinių kraujagyslių šuntavimui (TVAS) persodinimo operaciją, fondaparinuxo, jei įmanoma, nereikėtų skirti 24 valandas prieš operaciją, o vėl pradėti vartoti galima po operacijos praėjus 48 valandoms.

Paviršinių venų trombozės gydymas

Rekomenduojama fondaparinuxo dozė yra 2,5 mg vieną kartą per parą, sušvirkščinama po oda. Pacientams, kuriuos tinka gydyti 2,5 mg fondaparinuxo doze, turi pasireikšti ūminė simptominė savaiminė izoliuota apatinių galūnių paviršinių venų trombozė, apimanti bent 5 cm venos ilgio ir diagnozuota ultragarsiniu tyrimu ar kitais objektyviais tyrimo metodais. Gydymą reikia pradėti kiek galima anksčiau, kai tik nustatoma diagnozė ir patvirtinama, kad kartu nėra GVT ar paviršinių venų trombozės arčiau kaip per 3 cm nuo poodinės ir šlauninės venos jungties. Gydyti reikia ne trumpiau kaip 30 parų ir ne ilgiau kaip 45 paras pacientus, kuriems yra didelė tromboembolinių komplikacijų rizika (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Pacientams reikia rekomenduoti vaistinį preparatą susišvirkšti savarankiškai, jeigu jie nori ir gali tai padaryti. Gydytojas turi aiškiai paaiškinti, kaip vaistinį preparatą susišvirkšti savarankiškai.

- *Pacientai, kuriems bus atliekama chirurginė operacija arba kitokia invazinė procedūra* Pacientams, kuriems pasireiškia paviršinių venų trombozė ir bus atliekama chirurginė operacija arba kitokia invazinė procedūra, jeigu įmanoma, 24 valandas prieš chirurginę operaciją fondaparinukso vartoti negalima. Fondaparinuko vartojimą galima atnaujinti, praėjus ne mažiau kaip 6 valandoms po chirurginės operacijos, kai sustabdomas kraujavimas.

Specialios pacientų grupės

Apsauga nuo VTE (veninės tromboembolijos) po operacijos

Pacientams, kuriems atliekama operacija, parenkant pirmosios fondaparinukso injekcijos laiką pacientams, kurių amžius ≥ 75 metų, kurių svoris < 50 kg, ir/ar kuriems dėl inkstų pažeidimo kreatinino klirensas yra nuo 20 iki 50 ml/min, būtina tiksliai laikytis visų reikalavimų.

Pirmoji fondaparinukso injekcija negali būti daroma, jei pasibaigus operacijai nepraėjo 6 valandos. Vaisto galima injekuoti tik nusistovėjus hemostazei (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika.* Fondaparinukso negalima vartoti ligoniams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Dozę reikia sumažinti iki 1,5 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 50 ml/min.), dozės mažinti nereikia.
- *NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas.* Fondaparinukso negalima skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Jei kreatinino klirensas > 20 ml/min., preparato dozės mažinti nereikia.
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinukso negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Dozę reikia sumažinti iki 1,5 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 50 ml/min.), dozės mažinti nereikia. 1,5 mg vaistinio preparato dozės saugumas ir veiksmingumas netirti (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika ir NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas.* Dozavimo koreguoti nebūtina pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Jei kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, fondaparinukso reikia vartoti atsargiai, nes ši pacientų grupė nebuvo tirta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinukso saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, netirti, todėl šios grupės pacientams fondaparinukso vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija. Fondaparinukso nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 17 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą.

Mažas kūno svoris

- *VTE profilaktika ir NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas.* Pacientams, kurių kūno svoris yra < 50 kg, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Fondaparinukso eliminacija mažėja priklausomai nuo kūno svorio. Tokiems pacientams fondaparinukso vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinukso saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 50 kg, netirti, todėl šios grupės pacientams fondaparinukso vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

- *Vartojimas po oda*
Fondaparinuksas suleidžiamas giliai po oda gulinčiam pacientui. Injekcijos vieta kiekvieną kartą keičiama: švirkščiami pakaitomis į kairę arba dešinę priekinę šoninę ir kairę arba dešinę užpakalinę šoninę pilvo sienelės sritį. Kad vartojant užpildytą švirkštą nebūtų prarasta vaistinio preparato, prieš injekciją oro burbuliukų iš švirkšto išstumti nereikia. Adata į odos raukšlę, susidarantią suėmus odą nykščiu ir smiliumi, susmeigiama statmenai visa. Odos raukšlė laikoma per visą injekcijos laiką.
- *Vartojimas į veną (tik MI su ST pacientams skiriant pirmą dozę)*
Vartoti į veną galima tiesiogiai per jau esančią intraveninę liniją arba naudojant nedidelį fiziologinio tirpalo (25 ar 50 ml) 0,9 % maišelį. Naudodami užpildytą švirkštą, kad neprarastumėte dalies vaistinio preparato, prieš injekuodami iš švirkšto neišspauskite oro burbuliukų. Intraveninius kateterius reikia gerai praplauti fiziologiniu tirpalu, kad visas preparato kiekis patektų į veną. Jei naudojami minimaišeliai, infuzija turėtų trukti 1–2 minutes.

Dėl papildomų reikalavimų atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Reikšmingas klinikai aktyvus kraujavimas.
- Ūminis bakterinis endokarditas.
- Sunkus inkstų pažeidimas, kurio metu kreatinino klirensas būna < 20 ml/min.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fondaparinukso negalima vartoti į raumenis.

Kraujavimas

Gydant pacientus, kuriems dėl įgimto ar įgyto krešėjimo sutrikimo (pvz., trombocitų kiekis < 50 000/mm³), skrandžio ir žarnų aktyvios opaligės, neseniai į smegenis išsiliejusio kraujo, neseniai atliktos galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos yra didesnis kraujavimo pavojus, bei toliau nurodytų specialių grupių pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai.

VTE prevencijai vaistiniai preparatai, kurie gali didinti kraujavimo atsiradimo pavojų, neturėtų būti skiriami kartu su fondaparinuksu. Tokiems vaistams priklauso desirudinas, fibrinoliziniai preparatai, GP IIb/IIIa receptorių antagonistai, heparinas, heparinoidai, mažo molekulinio svorio heparinas (MMSH). Jei būtina, sutinkamai su 4.5 skyriuje pateikta informacija, gali būti vartojamas kartu vitamino K antagonistas. Kitokių trombocitų agregaciją mažinančių vaistinių preparatų (acetilsalicilo rūgšties, dipiridamolio, sulfpirazono, tiklopidino ar klopidogrelio) ir NVNU (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) reikėtų vartoti atsargiai. Jei minėtų vaistų vartoti kartu būtina, reikalingas nuolatinis stebėjimas.

NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas. Fondaparinuksą reikia atsargiai skirti pacientams, kartu gydomiems ir kitais preparatais, kurie didina hemoragijų riziką (tokiais kaip GPIIb/IIIa inhibitoriai ar trombolitikai).

Paviršinių venų trombozės gydymas. Fondaparinuksą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie kartu vartoja kitokių vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką.

PTKA ir kateterio vedimo trombas

MI su ST pacientams, kuriems planuojama atlikti pirminę PTKA, PTKA metu ir po jos fondaparinuksas yra nerekomenduojamas. Taip pat NKA/MI be ST sergantiems ligoniams, išsivysčius būklėms, kai reikia skubios revaskuliarizacijos, fondaparinuksą vartoti prieš PTKA (perkutaninė vainikinių kraujagyslių angioplastika) ar jos metu nerekomenduojama. Tai pacientai, sergantys

refrakterine ar rekurentine krūtinės angina, susijusia su kintančia ST deviacija, sergantys širdies nepakankamumu, gyvybei pavojingomis aritmijomis ar hemodinaminiu nestabilumu.

NKA/MI be ST ir MI su ST pacientams atliekant antrinę PTKA, PTKA metu vartoti fondaparinuksą, kaip vienintelį antikoagulantą, yra nerekomenduojama dėl padidėjusios vedamojo kateterio trombo rizikos (klinikinių tyrimų duomenis žr. 5.1 skyriuje). Todėl, remiantis įprasta praktika, atliekant antrinę PTKA, turėtų būti skiriamas papildomas gydymas NFH (dozavimą žr. 4.2 skyriuje).

Paviršinių venų trombozės gydymas

Prieš pradėdant gydymą fondaparinuksu, spaudžiamuoju ultragarsu arba objektyviais tyrimo metodais reikia nustatyti, kad paviršinių venų trombozė pasireiškė toliau kaip per 3 cm nuo poodinės ir šlaulinės venos jungties ir kartu nėra GVT. Duomenų apie 2,5 mg fondaparinukso dozės vartojimą pacientams, kuriems pasireiškė paviršinių venų trombozė ir kartu yra GVT arba paviršinių venų trombozė pasireiškė arčiau kaip per 3 cm nuo poodinės ir šlaulinės venos jungties, nėra (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

2,5 mg fondaparinukso dozės saugumas ir veiksmingumas neiširtas šių grupių pacientams: pacientai, kuriems pasireiškė paviršinių venų trombozė po skleroterapijos arba dėl intraveninės sistemos komplikacijų, pacientai, kuriems per ankstesnius 3 mėnesius pasireiškė paviršinių venų trombozė, pacientai, kuriems per ankstesnius 6 mėnesius pasireiškė venų tromboembolinė liga, arba pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Spinalinė / epidurinė anestezija

Pacientams, kuriems atliekama didelė ortopedinė operacija, jei vartojant fondaparinuksą daroma spinalinė / epidurinė anestezija, ar spinalinė punkcija, galima epidurinė ar spinalinė kraujosruva, kuri gali sukelti ilgalaikį ar nuolatinį paralyžių. Ši reta komplikacija gali padažnėti pooperaciniu laikotarpiu, jei naudojami įkišamieji epiduriniai kateteriai ar kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių medžiagų.

Pagyvenę pacientai

Pavojus kraujuoti pagyvenusiems žmonėms yra didesnis, nes inkstų veiklai su amžiumi susilpnėjus, fondaparinuksas lėčiau šalinamas, todėl jis organizmą veikia ilgiau. (žr. 5.2 skyrių). Fondaparinuksą pagyvenusiems pacientams reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

- *VTE profilaktika ir NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas.* Pacientams, kurių kūno svoris < 50 kg, gali būti padidėjusi kraujavimo rizika. Fondaparinukso eliminacija mažėja priklausomai nuo svorio. Tokiems pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Klinikinių tyrimų duomenų apie fondaparinukso vartojimą gydant paviršinių venų trombozę pacientams, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 50 kg, nėra. Todėl tokiems pacientams paviršinių venų trombozę gydyti fondaparinuksu nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas funkcijos sutrikimas

Fondaparinuksas daugiausia šalinamas pro inkstus.

- *VTE profilaktika.* Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., gali būti padidėjusi kraujavimo ir VTE rizika, todėl juos gydyti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius). Klinikinių duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min., nepakanka.
- *NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas.* Gydant NKA/MI be ST ir MI su ST pacientus, kurių kreatinino klirensas yra tarp 20 ir 30 ml/min., ir skiriant jiems vienkartinę 2,5 mg fondaparinukso paros dozę, turimi klinikiniai duomenys yra negausūs. Todėl gydytojas turėtų nuspręsti, ar gydymo nauda viršija esamą riziką (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Fondaparinuxo negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min. (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-50 ml/min. ribose, vaistinio preparato dozę reikia sumažinti iki 1,5 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). 1,5 mg vaistinio preparato dozės saugumas ir veiksmingumas netirti.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

- *VTE profilaktika ir NKA/MI be ST ir MI su ST gydymas.* Fondaparinuxo dozavimo koreguoti nebūtina. Reikėtų kruopščiai apsvarstyti, ar vartoti fondaparinuxą pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kadangi jų organizme trūksta krešėjimo faktorių, todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika (žr. 4.2 skyrių).
- *Paviršinių venų trombozės gydymas.* Klinikinių paviršinių venų trombozės gydymo fondaparinuxu tyrimų su pacientais, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, duomenų nėra. Todėl šios grupės pacientams paviršinių venų trombozę gydyti fondaparinuxu nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra heparino sukelta trombocitopenija

Fondaparinuxą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo HST. Ar pacientams, kuriems yra II tipo HST, fondaparinuxo vartoti veiksminga ir saugu, formaliai netirta. Fondaparinuxas nesijungia su 4 trombocitų faktoriumi. Ir kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems yra II tipo heparino sukelta trombocitopenija (HST), serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinuxu gydytiems pacientams.

Alergija lateksui

Užpildyto švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje gali būti sausos natūralios lateksinės gumos, kuri gali sukelti alerginių reakcijų lateksui jautriems asmenims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kraujavimo pavojus didėja, jei kartu su fondaparinuxu vartojama preparatų, kurie gali didinti kraujavimo pavojų. (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji antikoagulantai (varfarinas), trombocitų agregacijos inhibitoriai (acetilsalicilo rūgštis), NVNU (piroksikamas) ir digoksinas fondaparinuxo farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose fondaparinuxo dozė (10 mg) buvo didesnė negu dozė, rekomenduojama šioms indikacijoms. Fondaparinuxas nedaro įtakos nei varfarino sukeltiems INR pokyčiams, nei kraujavimo laikui gydymo acetilsalicilo rūgštimi ar piroksikamu metu, nei digoksino, kai plazmoje nusistovi pastovus jo kiekis, farmakokinetikai.

Tolesnis gydymas kitokiais antikoaguliantais

Jei toliau gydoma heparinu ar MMSH, pirmąją minėtų preparatų injekciją reikėtų daryti, kaip taisyklė, praėjus dienai po paskutinės fondaparinuxo injekcijos.

Jei toliau pradedama gydyti vitamino K antagonistu, fondaparinuxo vartojimą reikia tęsti tol, kol atsiras reikiamas INR pokytis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamai duomenų apie fondaparinuxo vartojimą nėštumo laikotarpiu. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie vaisto poveikį nėštumui, gemalo ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir naujagimio vystymuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža. Nėščioms moterims fondaparinuxas skiriamas tik būtinu atveju.

Žindymas

Fondaparinuxas išskiriamas į žiurkės pieną, tačiau nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Fondaparinuxu gydomoms žindyvioms žindyti nerekomenduojama. Vaisto rezorbcija iš kūdikio burnos mažai tikėtina.

Vaisingumas

Duomenų apie fondaparinukso poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kokio nors poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Vartojant fondaparinukną, dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimo komplikacijos (įvairiose vietose, įskaitant retus kraujavimo į kaukolės vidų/smegenis ir retroperitoninį tarpą atvejus) ir anemija. Pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, fondaparinukną vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Fondaparinukso saugumas nustatytas remiantis šiais duomenimis:

- 3 595 pacientų, kuriems buvo atliktos sudėtingos kojų ortopedinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientų, kurie operuoti dėl šlaunikaulio lūžio ir kurie po 1 savaitės pradinės profilaktikos toliau buvo gydomi 3 savaites (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientų, kuriems buvo atliktos abdominalinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 vidaus ligomis sergančių pacientų, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 14 dienų (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo NKA ar MI be ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo MI su ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientų, kuriems gydyta venų tromboembolija ir vidutinė fondaparinukso vartojimo trukmė buvo 7 dienos (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ir Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šias nepageidaujamas reakcijas reikia vertinti atsižvelgiant į indikacijų chirurginių ar medicininių kontekstą. Nepageidaujamų reiškinių pobūdis taikant ŪKS programą atitinka nepageidaujamas reakcijas, registruotas taikant VTE profilaktiką.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasė MedDRA	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			žaidos infekcija po operacijos
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	anemija, pooperacinis kraujavimas, kraujavimas iš gimdos ir makšties*, atsikosėjimas krauju, hematurija, hematoma, kraujavimas iš dantenu, purpura, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas į sąnarius*, kraujavimas į akį*, kraujosruvos*	trombocitopenija, trombocitemija, trombocitų sutrikimas, krešėjimo sutrikimas	kraujavimas į retroperitoninį tarpą*, kraujavimas iš kepenų, į kaukolės vidų ar į smegenis*

<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			alerginė reakcija (įskaitant labai retus pranešimus apie angioneurozinę edemą, anafilaktoidinę / anafilaksinę reakciją)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			hipokalemija, padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis (Nba) ¹ *
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		galvos skausmas	nerimas, sumišimas, svaigulys, mieguistumas, svaigimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		dusulys	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		pykinimas, vėmimas	pilvo skausmas, dispepsija, gastritas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	bilirubinemija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		eriteminis išbėrimas, niežėjimas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		edema, periferinė edema, skausmas, karščiavimas, krūtinės skausmas, sekrecija iš žaizdos	reakcija injekcijos vietoje, kojos skausmas, nuovargis, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą, apalpinimas, karščio pylimas, lytinių organų edema

⁽¹⁾ Nba – tai nebaltyminis azotas, kurio yra, pvz., šlapale, šlapimo rūgštyje, aminorūgštyse ir t. t.

* Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pasireiškė vartojant didesnes dozes: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ir 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

NKA/MI be ST ir MI su ST pacientams dažniausiai pasitaikydavo kraujavimo atvejų. Didesnis kraujavimas iki 9-os dienos (imtinai) III fazės NKA/MI be ST tyrimo metu pasireiškė 2,1 % (fondaparinas), palyginti su 4,1 % (enoksaparinas), o sunkus kraujavimas, vertinant pagal

modifikuotus TIMI kriterijus, iki 9-os dienos (imtinai) III fazės MI su ST tyrimo metu buvo 1,1 % (fondaparinuksas), palyginti su 1,4 % (kontrolinė [NFH/placebo]).

III fazės NKA/MI be ST tyrimo metu kitos dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos (registruota bent 1 % fondaparinuksą vartojusių subjektų) buvo galvos skausmas, krūtinės skausmas ir prieširdžių virpėjimas.

Be kraujavimo, III fazės MI su ST tyrimo metu pacientams dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai (registruota bent 1 % fondaparinuksą vartojusių subjektų) buvo prieširdžių virpėjimas, karščiavimas, krūtinės skausmas, galvos skausmas, skilvelinė tachikardija, vėmimas ir hipotenzija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Didesnės negu rekomenduojamos fondaparinukso dozės gali didinti kraujavimo pavojų. Fondaparinukso priešnuodžio nežinoma.

Jei prasidėjo su perdozavimu susijęs kraujavimas, reikia nutraukti Arixtra vartojimą ir nustatyti pirminę kraujavimo priežastį. Reikėtų apsvarstyti ir pradėti taikyti tinkamas pagalbos priemonės: chirurginiu būdu stabdyti kraujavimą, perpilti kraują, šviežią plazmą, taikyti plazmaferezę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai.
ATC kodas: B01AX05

Farmakodinaminis poveikis

Fondaparinuksas yra sintetinis selektyvus aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius. Šis vaistinis preparatas, prisijungęs prie antitrombino III (ATIII), selektyviai slopina Xa faktorių, todėl sukelia antitrombozinį poveikį. ATIII, prie kurio selektyviai prisijungia fondaparinuksas, stipriau (maždaug 300 kartų) neutralizuoja natūralų Xa faktorių, todėl nutrūksta kraujo krešėjimo grandinė, vadinasi, sustoja trombino sintezė ir trombų augimas. Fondaparinuksas neinaaktyvuoja trombino (aktyvuoto II faktoriaus) ir neveikia trombocitų.

2,5 mg fondaparinukso dozė nedaro įtakos nei įprastų krešėjimo tyrimų rodmenims, tokiems kaip DATL (daliniam aktyvinto tromboplastino laikui), AKL (aktyvintam krešėjimo laikui), PT (protrombino laikui) /INR plazmoje, nei kraujavimo laikui ar fibrinoliziniam aktyvumui. Tačiau buvo gauta pavienių spontaninių pranešimų apie pailgėjusį DATL.

Fondaparinukso kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems heparinas sukėlė trombocitopeniją, serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinukso gydymui pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po sudėtingos kojų ortopedinės operacijos pacientams, kurie vaisto vartojo ne ilgiau kaip 9 dienas

Buvo parengta fondaparinukso klinikinė programa, kurios tikslas – nustatyti, ar veiksminga VTE, t. y. proksimalinių ir distalinių giliųjų venų trombozės bei plaučių embolijos, profilaktika vartojant fondaparinuksą pacientams, kuriems atlikta sudėtinga kojų ortopedinė operacija: šlaunikaulio lūžio, kelio sąnario operacija ar kubo sąnario pakeitimas. II ir III fazės kontroliuojamo klinikinio tyrimo,

kuriame dalyvavo daugiau kaip 8 000 pacientų (1 711 pacientų, kuriems atlikta šlaunikaulio lūžio, 5 892 pacientai, kuriems pakeistas klubo sąnarys ir 1 367 pacientai, kuriems atlikta sudėtinga kelio operacija), metu vieniems pacientams buvo injekuojama 2,5 mg fondaparinukso dienos dozė, kuri pradėta vartoti praėjus po operacijos pabaigos 6-8 valandoms, kitiems – enoksaparino 40 mg dienos dozė, pradėta vartoti 12 valandų prieš operaciją, arba 30 mg dozė, pradėta vartoti du kartus per dieną praėjus po operacijos 12-24 valandoms.

Šio tyrimo rezultatų bendrosios analizės duomenimis, fondaparinukas, vartojamas rekomenduojamomis dozėmis, palyginti su enoksaparinu reikšmingai sumažino (54 % [PI 95 %, 44 %, 63 %]) VTE atvejų, atsiradusių po operacijos ne vėliau kaip 11 dieną, dažnumą. Jis nepriklauso nuo operacijos tipo. Dauguma vertinamosios baigties reiškinių, nustatytų neplaninės venografijos būdu, buvo susiję su distalinių giliųjų venų tromboze, tačiau reikšmingai sumažėjo ir proksimalinių giliųjų venų trombozės atvejų. Simptominių VTE atvejų kiekis, įskaitant plaučių emboliją, abiejose pacientų grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Tyrimo, kurio metu lygintas fondaparinukso ir 40 mg enoksaparino dienos dozės, pradėtos vartoti 12 valandų prieš operaciją, poveikis, reikšmingas kraujavimas pastebėtas 2,8 % pacientų, vartojančių fondaparinukso, palyginti su 2,6 % pacientų, gydomų enoksaparinu.

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po šlaunikaulio lūžio operacijos pacientams, kurie po pirminės 1 savaitės profilaktikos vaisto vartojo papildomai ne ilgiau kaip 24 dienas

Dvigubu aklu metodu atlikto klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti 737 pacientai, metu po šlaunikaulio lūžio operacijos 7 (\pm 1) dienas ligoniai vartojo kartą per dieną 2,5 mg fondaparinukso. Pasibaigus minėtam periodui, iš tyrimo dalyvavusių pacientų atsitiktiniu būdu parinkti 656 ligoniai toliau 21 (\pm 2) dieną vartojo kartą per dieną 2,5 mg fondaparinukso ar placebo. Nustatyta, kad fondaparinas reikšmingai sumažino, palyginti su placebo, bendrąjį VTE dažnumą [atitinkamai 3 (1,4 %) pacientai, palyginti su 77 (35 %) pacientais]. Dauguma VTE atvejų (70/80) buvo venografijos būdu nustatyta besimptomė giliųjų venų trombozė. Be to, fondaparinukas reikšmingai sumažino simptomines VTE (giliųjų venų trombozės ir/ar plaučių embolijos), įskaitant du mirtinus plaučių embolijos atvejus placebo grupėje, dažnumą [atitinkamai 1 (0,3 %) pacientas, palyginti su 9 (2,7 %) pacientais]. Didelis kraujavimas, visada iš operacijos vietos ir nemirtinas, pastebėtas 8 (2,4 %) pacientams, kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso, palyginti su 2 (0,6 %) pacientais, kurie vartojo placebo.

Venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po abdominalinių operacijų pacientams, kuriems nuspręsta, jog yra didelis tromboembolinių komplikacijų pavojus, pvz., pacientams, kuriems atliekama pilvo organų vėžio operacija

Dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu atsitiktinai parinkti 2927 pacientai 7 + 2 dienas vartojo 2,5 mg fondaparinukso vieną kartą per parą arba dalteparino 5000 TV vieną kartą per parą. Dalteparino buvo skirta viena 2500 TV injekcija prieš operaciją ir 2500 TV pirmoji injekcija po operacijos. Daugiausiai buvo atliekamos storųjų ir tiesiosios žarnos, skrandžio, kepenų, tulžies pūslės šalinimo ar kitos tulžies takų operacijos. Šešiasdešimt devyniems procentams pacientų operacijos buvo atliktos dėl vėžio. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems atliktos urologinės (ne inkstų), ginekologinės, laparoskopinės ar kraujagyslių operacijos.

Tyrimo rezultatai parodė, fondaparinukso vartojusių pacientų atveju bendros VTE pasireiškė 47/1027 (4,6 %) o dalteparino vartojusių atveju - 62/1021 (6,1 %) pacientų; skirtumo santykio sumažėjimas [95 %CI] = -25,8% [-49,7 %, 9,5 %]. Bendro VTE dažnio skirtumas, kuris tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas, buvo daugiausia dėl besimptomės distalinių giliųjų venų trombozės (GVT) atvejų sumažėjimo. Simptominės GVT atvejų skaičius buvo panašus abiejose grupėse: 6 pacientai (0,4 %) fondaparinukso vartojusių pacientų grupėje ir 5 pacientai (0,3 %) dalteparino vartojusių pacientų grupėje. Pacientų po vėžio operacijų pogrupyje VTE dažnis buvo 4,7 % fondaparinukso vartojusių pacientų grupėje ir 7,7 % dalteparino vartojusių pacientų grupėje.

Didelis kraujavimas buvo pastebėtas 3,4 % pacientų fondaparinukso vartojusių pacientų grupėje ir 2,4% – dalteparino vartojusių pacientų grupėje.

Veninės tromboembolijos (VTE) profilaktika vidaus ligomis sergantiems pacientams, kuriems yra didelis tromboembolinių komplikacijų išsivystymo pavojus ir kurių judėjimas apribotas dėl ūminės ligos

Klinikinio dvigubai aklu metodu atlikto atsitiktinių imčių tyrimo metu 839 vidaus ligomis sergantys 60 metų arba vyresni pacientai 6 - 14 dienų vieną kartą per parą vartojo 2,5 mg fondaparinukso arba placebo. Ligoniai buvo gydomi lignoninėje dėl stazinio širdies nepakankamumo (III arba IV klasė pagal NYHA) ir (arba) ūminės kvėpavimo, infekcinės arba uždegiminės ligos. Buvo planuojama, kad paciento judėjimas bus apribotas mažiausiai keturias dienas. Fondaparinukso gydytiems pacientams žymiai sumažėjo bendras VTE dažnumas, palyginti su vartojusiais placebo (pasireiškė atitinkamai 18 pacientų (5,6%) ir 34 pacientams (10,5%)). Daugiausia stebėta besimptomė distalinių sričių GVT. Fondaparinukas taip pat žymiai sumažino pripažintų mirtį sukėlusią PE dažnumą (stebėta 0 Arixtra vartojusiems (0,0%) bei 5 (1,2%), vartojusiems placebo pacientų). Didelis kraujavimas stebėtas 1 pacientui (0,2%) kiekvienoje grupėje.

Nestabilios krūtinės anginos ar miokardo infarkto be ST segmento pakilimo gydymas (NKA/MI be ST)

OASIS 5 buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, palyginamojo veiksmingumo tyrimas, kurio metu buvo tiriamas 2,5 mg doze vieną kartą per parą į poodį skiriamas fondaparinukas ir 1 mg/kg doze du kartus per parą į poodį skiriamas enoksaparinas maždaug 20 000 NKA/MI be ST pacientų. Visiems pacientams buvo skirtas standartinis vaistinis gydymas nuo NKA/MI be ST, iš jų 34 % buvo atlikta PTKA, o 9 % – AKŠ. Vidutinė gydymo trukmė buvo 5,5 dienos fondaparinuko grupėje ir 5,2 dienos enoksaparinu grupėje. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 67 metai, ir apie 60 % buvo sulaukę 65 metų amžiaus. Atitinkamai 40 % ir 17 % buvo nedidelis (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumas.

Nuspręsta, kad pradinis atskaitos taškas bus mirties, miokardo infarkto (MI) ir gydymui atsparios išemijos (GAI), įvykusių per 9 dienas nuo atsitiktinio paskirstymo, kombinacija. 5,8 % fondaparinuko grupės pacientų per 9 dienas patyrė vieną iš šių įvykių, o enoksaparinu grupėje tai įvyko 5,7 % pacientų (santykinė rizika 1,01 95 % PI, 0,90, 1,13, vienpusis palyginamasis p dydis = 0,003).

Iki 30 dienos fondaparinukas labai sumažino visų priežasčių mirtingumo dažnį iki 2,9 %, enoksaparinas iki 3,5 % (santykinė rizika 0,83, 95 % PI, 0,71; 0,97, p = 0,02). Fondaparinuko ir enoksaparinu poveikis MI ir GAI dažniui nebuvo statistiškai skirtingas.

9 dieną fondaparinuko ir enoksaparinu grupėje kraujavimo dažnis atitinkamai buvo 2,1 % ir 4,1 % (santykinė rizika 0,52, 95 % PI, 0,44; 0,61, p < 0,001).

Tyrimų veiksmingumas ir rezultatai didelio kraujavimo atveju atitiko numatytus kriterijus, įskaitant vyresnius ligonius ir ligonius, kuriems buvo inkstų nepakankamumas, bei kartu vartojant skiriamus antiagregacinius vaistinius preparatus (aspiriną, tienopiridinus ar GP IIb/IIIa inhibitorius).

Fondaparinuku ar enoksaparinu gydytų ligonių, kuriems buvo atlikta PTKA, pogrupyje atitinkamai 8,8 % ir 8,2 % ligonių ištiko mirtis / MI / RI (miokardo infarktas, refrakterinė išemija) per 9 atsitiktinių parinkčių dienas (rizikos funkcija 1,08, PI 95 %, 0,92; 1,27). Šiame pogrupyje smarkaus kraujavimo dažnis skiriant fondaparinuką ir enoksapariną 9-ą dieną buvo atitinkamai 2,2 % ir 5,0 % (rizikos funkcija 0,43, PI 95 %, 0,33; 0,57). Pacientams, kuriems buvo atlikta PTKA, patvirtintų vedamojo kateterio trombozų dažnis buvo atitinkamai 1,0 % enoksaparinu gydytiems ligoniams, palyginti su 0,3 % fondaparinuku gydytiems ligoniams.

Nestabilios krūtinės anginos (NKA) arba miokardo infarkto be ST segmento pakilimo (NKA/MI be ST) gydymas pacientams, kuriems vėliau atliekama PTKA papildomai kartu skiriant NFH

Tyrimo, kurio metu 3 235 didelės rizikos grupės pacientams, patyrusiems NKA/MI be ST, buvo planuojama atlikti angiografiją ir jie atviru būdu buvo gydyti fondaparinuku (OASIS 8/FUTURA), duomenimis, 2 026 pacientai, kuriems buvo indikacijų PTKA, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir jiems aklu būdu skirta viena iš dviejų dozių pagal papildomo gydymo NFH planą. Visiems į tyrimą priimtiems pacientams po oda buvo suleidžiama 2,5 mg fondaparinuko dozė vieną kartą per

parą iki 8 parų arba kol pacientas buvo išleistas iš ligoninės. Atsitiktiniu būdu parinktiems pacientams buvo vartojama arba maža dozė pagal NFH planą (50 V/kg, neatsižvelgiant į planuojamą GPIIb/IIIa vartojimą; nesivadovaujant ACT), arba įprasta dozė pagal NFH planą (nevartojant GPIIb/IIIa: 85 V/kg, pagal ACT; planuojamas GPIIb/IIIa vartojimas: 60 V/kg, pagal ACT) prieš pradėdant PTKA.

Pradinės pacientų charakteristikos ir gydymo fondoparinukso trukmė buvo panašios abiejose NFH grupėse. Pacientų, atsitiktiniu būdu suskirstytų vartoti įprastą arba mažą NFH dozę, NFH dozės mediana buvo atitinkamai 85 V/kg ir 50 V/kg.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis yra visi stipraus ar nestipraus kraujavimo arba sunkių įėjimo į kraujagyslę vietos komplikacijų taikant PTKA atvejai (reiškiniai, kurie atsirado ne vėliau kaip per 48 valandas po PTKA).

Vertinamoji baigtis	Dažnis		Šansų santykis ¹ (95%PI)	p-reiškė mė
	Maža NFH dozė n = 1 024	Įprasta NFH dozė n = 1 002		
Svarbiausioji Stiprus ar nestiprus kraujavimas arba sunkios su įėjimo į kraujagyslę vieta susijusios komplikacijos taikant PTKA	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Antrinė Stiprus kraujavimas taikant PTKA	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Nestiprus kraujavimas taikant PTKA	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Sunkios su įėjimo į kraujagyslę vieta susijusios komplikacijos	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Sunkus kraujavimas ar mirtis taikant PTKA, MI ar TKR 30-ą parą	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Mirtis, MI ar TKR 30-ą parą	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: šansų santykis: maža dozė / įprasta dozė.

Pastaba: MI – miokardo infarktas. TKR – tikslinė kraujagyslių revaskularizacija.

Patvirtintų vedamojo kateterio trombo atvejų dažnis pacientų, atsitiktiniu būdu paskyrus vartojusią įprastą arba mažą NFH dozę taikant PTKA, grupėje buvo atitinkamai 0,1 % (1 iš 1 002) ir 0,5 % (5 iš 1 024).

Keturiems (0,3 %) neskirstytiems atsitiktinių imčių būdu į gydymo grupes pacientams trombas kateteryje susiformavo diagnostinės vainikinių kraujagyslių angiografijos metu. Dvylikai (0,37 %) į tyrimą priimtų pacientų trombai susiformavo arterinėje įmautėje, pranešta, kad 7 iš šių atvejų pasireiškė angiografijos ir 5 PTKA metu.

Miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas (MI su ST)

OASIS 6 buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu buvo vertinamas fondoparinukso, skiriamo po 2,5 mg kartą per parą, saugumas ir veiksmingumas, palyginti su įprastiniu gydymu (placebas (47 %) ir nefrakcionuotas heparinas (53 %)), maždaug 12 000 ligonių, sergančių MI su ST. Visiems pacientams buvo skirtas standartinis medikamentinis gydymas nuo MI su ST: iš jų 31 % atlikta PTKA, 45 % skirti trombolitikai ir 24 % netaikyta reperfuzija. 84 % trombolitikaus gydytų pacientų buvo paskirtas specifinis fibrino neturintis preparatas, daugiausia streptokinazė. Vidutinė gydymo fondoparinukso trukmė buvo 6,2 dienos. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 61 metai, ir apie 40 % buvo sulaukę 65 metų amžiaus. Atitinkamai 40 % ir 14 % buvo nedidelis (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumas.

Nuspręsta, kad pradinis atskaitos taškas bus mirties ir pakartotinio miokardo infarkto (re-MI) išsivystymas per 30 dienų nuo atsitiktinio paskirstymo. Fondoparinuksas 30 dieną gerokai sumažino

mirčių ir pakartotinių infarktų dažnį iki 9,7 %, tuo tarpu kontrolinėje grupėje buvo 11,1 % (santykinė rizika 0,86, 95 % PI, 0,77, 0,96, p = 0,008).

Lyginant fondaparinuksą su placebo (t. y. pacientai gydyti su ne fibrino specifiniais litikais (77,3 %), be reperfuzijos (22 %), fibrino specifiniais litikais (0,3 %), pirmine PKI (0,4 %)), fondaparinuksas 30 dieną labai sumažino mirčių ir kartotinių infarktų dažnį iki 11,3 %, o placebo grupėje buvo 14,0 % (santykinė rizika 0,80, 95 % PI, 0,69, 0,93, p = 0,003).

Lyginant fondaparinuksą su NFH (pacientai gydyti pirmine PKI (58,5 %), fibrino specifiniais litikais (13 %), ne fibrino specifiniais litikais (2,6 %) ir be reperfuzijos (25,9 %)), fondaparinukso ir NFH grupėse 30 dieną mirčių ir kartotinių infarktų dažnis statistiškai patikimai nesiskyrė: atitinkamai 8,3 % ir 8,7 % (santykinė rizika 0,94, 95 % PI, 0,79, 1,11 p = 0,460).

Fondaparinuksas 30 dieną taip pat labai sumažino visų mirštamumo priežasčių dažnį iki 7,8 %, tuo tarpu kontrolinėje grupėje buvo 8,9 % (santykinė rizika 0,87, 95 % PI, 0,77; 0,98, p = 0,02). 1 grupėje (placebo) nustatytas statistiškai reikšmingas mirštamumo skirtumas, bet ne 2 grupėje (NFH). Fondaparinukso veiksmingumas ir įtaka mirštamumui išliko iki paskutinės 180-osios tyrimo dienos.

Pacientams, kurie buvo revaskulizuoti trombolitikais, fondaparinuksas 30 dieną gerokai sumažino mirčių ir pakartotinių infarktų dažnį nuo 13,6 % kontrolinėje grupėje iki 10,9 % (santykinė rizika 0,79, 95 % PI, 0,68; 0,93, p = 0,003). Tarp pacientų, kuriems iš karto nebuvo atlikta reperfuzija, fondaparinuksas 30 dieną labai sumažino mirčių ir pakartotinių infarktų dažnį nuo 15 % kontrolinėje grupėje iki 12,1 % (santykinė rizika 0,79, 95 % PI, 0,65; 0,97, p = 0,023). Pacientų, kurie buvo gydyti pirmine PKI, fondaparinukso ir kontrolinėje grupėje 30 dieną mirčių ir kartotinių infarktų dažnis statistiškai patikimai nesiskyrė: atitinkamai 6,0 % ir 4,8 % (santykinė rizika 1,26, 95 % PI, 0,96, 1,66).

Iki 9 dienos 1,1 % pacientų fondaparinukso grupėje ir 1,4 % pacientų enoksaparino grupėje patyrė stiprų kraujavimą. Pacientams, kuriems buvo skirti trombolitikai, stiprus kraujavimas buvo 1,3 % fondaparinukso grupėje ir 2,0 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kuriems iš karto nebuvo atlikta reperfuzija, sunkaus kraujavimo dažnis buvo 1,2 % fondaparinukso grupėje ir 1,5 % kontrolinėje grupėje. Pacientų, kuriems atlikta PTKA, sunkaus kraujavimo dažnis buvo 1,0 % fondaparinukso grupėje ir 0,4 % kontrolinėje grupėje.

Pacientams, kuriems buvo atlikta pirminė PTKA, patvirtintas vedamojo kateterio trombo susiformavimo dažnis buvo atitinkamai 1,2 % enoksaparino gydymams lyginant su 0 % fondaparinukso gydymams lyginant.

Tyrimų veiksmingumas ir rezultatai sunkaus kraujavimo atveju atitiko numatytus kriterijus, įskaitant vyresnius ligonius ir ligonius, kuriems buvo inkstų nepakankamumas, kartu vartojant tromboцитų agregacijos inhibitorius (aspiriną, teofiliną).

Pacientų, kuriems pasireiškė ūminė simptominė savaiminė paviršinių venų trombozė ir kartu nėra giliųjų venų trombozės (GVT), gydymas

Dvigubai aklu būdu atliktame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime (CALISTO) dalyvavo 3002 pacientai, kuriems pasireiškė simptominė savaiminė izoliuota apatinių galūnių paviršinių venų trombozė, apimanti ne mažiau kaip 5 cm venos ilgio, patvirtinta spaudžiamuoju ultragarsiniu tyrimu. Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu jiems kartu pasireiškė GVT arba paviršinių venų trombozė arčiau kaip per 3 cm nuo paviršinės ir šlauninės venų jungties. Pacientai buvo pašalinti iš tyrimo, jeigu jiems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), mažas kūno svoris (< 50 kg), aktyvus vėžys, simptominė PE arba neseniai buvusi GVT/PE (< 6 mėnesių) arba paviršinių venų trombozė (< 90 parų), arba paviršinių venų trombozė, susijusi su skleroterapija arba i.v. sistemos komplikacijomis, arba jiems buvo didelė kraujavimo rizika.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą arba placebo 45 paras papildomai su elastinėmis kojineis, analgetikais ir (arba) lokalaus poveikio NVNU grupės priešūždegiminiais vaistais. Pacientai buvo stebėti iki 77-tos

paros. Tiriamųjų populiacijoje buvo 64 % moterų, vidutinis amžius 58 metų, 4,4 % pacientų kreatinino klirensas buvo < 50 ml/min.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis, kuri buvo jungtinė simptominės PE, simptominės GVT, simptominės paviršinių venų trombozės išplitimo, simptominės paviršinių venų trombozės pasikartojimo arba mirties iki 47-tos paros vertinamoji baigtis, reikšmingai sumažėjo nuo 5,9 % placebo grupės pacientams, iki 0,9 % pacientams, kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę (santykinės rizikos sumažėjimas: 85,2 %, 95 % PI, 73,7 % - 91,7 % [$p < 0,001$]). Kiekvieno pirminės vertinamosios baigties tromboembolinio reiškinio dažnis fondaparinukso vartojantiems pacientams irgi reikšmingai sumažėjo: simptominė PE [0 (0 %), palyginti su 5 (0,3 %) ($p = 0,031$)], simptominė GVT [3 (0,2 %), palyginti su 18 (1,2 %), santykinės rizikos sumažėjimas 83,4 % ($p < 0,001$)], simptominės paviršinių venų trombozės išplitimas [4 (0,3 %), palyginti su 51 (3,4 %); santykinės rizikos sumažėjimas 92,2 % ($p < 0,001$)], simptominė paviršinių venų trombozės pasikartojimas [5 (0,3 %), palyginti su 24 (1,6 %); santykinės rizikos sumažėjimas 79,2 % ($p < 0,001$)].

Mirtingumas buvo mažas ir panašus gydymo grupėse: 2 (0,1 %) mirties atvejai fondaparinukso grupėje, palyginti su 1 (0,1 %) mirties atveju placebo grupėje.

Veiksmingumas išsilaikė iki 77-to paros ir buvo pastovus visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kuriems pasireiškė venų varikozė, ir pacientus, kuriems pasireiškė paviršinių venų trombozė žemiau kelių.

Didelis kraujavimas gydymo metu pasireiškė 1 (0,1 %) fondaparinukso vartojusiam pacientui ir 1 (0,1 %) placebo grupės pacientui. Kliniškai reikšmingas nedidelis kraujavimas pasireiškė 5 (0,3 %) fondaparinukso vartojusiems pacientams ir 8 (0,5 %) placebo grupės pacientams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sušvirkštas į poodį fondaparinukso absorbuojamas greitai ir visiškai (absolūtus biologinis prieinamumas yra 100 %). Po vienkartinės 2,5 mg fondaparinukso injekcijos po oda jauniems sveikiems žmonėms didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max} vidurkis = 0,34 mg/l) atsiranda per 2 valandas, o dvigubai mažesnė koncentracija – praėjus 25 minutėms po injekcijos.

Pagyvenusių sveikų žmonių fondaparinukso farmakokinetika, jei po oda sušvirkšta 2 – 8 mg intervalo dozė, yra tiesinė. Vartojant vaisto po oda vieną kartą per dieną, jo kiekis plazmoje nusistovi per 3-4 dienas ir tokiu atveju būna 1,3 karto didesnė C_{max} bei AUC.

Pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario persodinimo operacija, ir kurie kartą per dieną vartoja 2,5 mg fondaparinukso, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus vaisto kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (val.) – 2,8 (18 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pacientams, kuriems šlaunikaulio lūžis yra susijęs su senyvu amžiumi, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, vaisto C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pasiskirstymas

Fondaparinukso pasiskirstymo tūris yra ribotas (7-11 litrų). *In vitro* labai daug fondaparinukso, priklausomai nuo jo koncentracijos plazmoje, selektyviai prisijungia prie antitrombino baltymo (jei koncentracija yra nuo 0,5 iki 2 mg/l, prie ATIII prisijungia atitinkamai nuo 98,6 % iki 97,0 % vaisto). Reikšmingo fondaparinukso prisijungimo prie kitų plazmos baltymų, įskaitant 4 trombocitų faktorių (PF4), nepastebėta.

Kadangi fondaparinukso su kitais plazmos baltymais (išskyrus ATIII) reikšmingai nesijungia, sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais, dėl jų išstūmimo iš junginių su baltymais, tikriausiai nebūna.

Biotransformacija

Dar iki galo neištirtas, todėl kol kas duomenų apie fondaparinukso metabolizmą, ypač duomenų apie aktyvių jo metabolitų atsiradimą, nėra.

In vitro fondaparinuksas neslopina CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4), todėl *in vivo* fondaparinukso sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP, tikriausiai nepasireiškia.

Eliminacija

Sveikiems jauniems žmonėms Arixtra pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka maždaug 17 valandų, o sveikiems pagyvenusiems žmonėms – maždaug 21 valandą. 64-67 % nepakitusio fondaparinukso šalinama per inkstus.

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija. Fondaparinukso poveikis venų tromboembolijos profilaktikai (VTE) arba paviršinių venų trombozės ar ūminio koronarinio sindromo (ŪKS) gydymui vaikams ir paaugliams neištirtas.

Pagyvenę pacientai. Inkstų veikla su amžiumi silpnėja, todėl senatvėje gali silpnėti fondaparinukso šalinimas. Pacientų, kuriems > 75 metai kuriems atliekama ortopedinė operacija, apskaičiuotasis plazmos klirensas buvo nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už pacientų, kuriems < 65 metų, klirensą.

Inkstų pažeidimas. Pacientų, kurių inkstai silpnai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.), plazmos klirensas yra nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Jei pacientų inkstai vidutiniškai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.), plazmos klirensas būna mažesnis apie 2 kartus, jei inkstai labai pažeisti (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), plazmos klirensas būna maždaug 5 kartus mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali. Su klirensu susijęs galutinis pusinės eliminacijos periodas pacientams, kurių inkstai vidutiniškai pažeisti, trunka 29 valandas, o kurių inkstai labai pažeisti – 72 valandas.

Lytis. Įvedus svorio pataisą, lyties įtakos farmakokinetikai nepastebėta.

Rasė. Ar rasė gali daryti įtaką farmakokinetikai, neištirta. Sveikų azijiečių (japonų) ir europiečių tyrimų duomenimis, farmakokinetikos nesiskiria. Panašiai, juodaodžiams pacientams ir europiečiams po ortopedinės operacijos plazmos klirenso skirtumo nepastebėta.

Kūno svoris. Didėjant kūno svoriui, didėja ir fondaparinukso plazmos klirensas (padidėjus kūno svoriui 10 kg, klirensas padidėja 9 %).

Kepenų pažeidimas. Pavartojus poodinę fondaparinukso dozę pacientams, kurių kepenys pažeistos vidutiniškai (*Child-Pugh* kategorija B), viso (t. y. prisijungusio ir neprijungusio) C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai iki 22 % ir 39 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Mažesnė fondaparinukso koncentracija plazmoje buvo paaiškinta sumažėjusiu prisijungimu prie ATIII ir mažesne ATIII koncentracija plazmoje pacientams, kurių kepenys pažeistos, tuo būdu sumažėja fondaparinukso inkstų klirensas. Todėl manoma, kad pacientų, kurių kepenys nedaug ar vidutiniškai pažeistos, organizme neprijungusio fondaparinukso koncentracija išlieka nepakitusi, taigi nėra būtina koreguoti vaisto dozės, atsižvelgiant į farmakokinetiką.

Fondaparinukso farmakokinetika, esant sunkiam kepenų pažeidimui, nebuvo tirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys, gauti atlikus įprastus saugumo farmakologijos, daug kartų vartojamos dozės toksiškumo ir toksinio poveikio genams tyrimus, rodo, kad vaistas specifinio

pavojaus žmogui nekelia. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie toksinį poveikį dauginimuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Jei fondaparinukso natrio druskos yra pridedama į 0,9 % fiziologinio tirpalo minimaišėlį, būtų geriausia jį suvartoti nedelsiant, bet kambario temperatūroje galima laikyti iki 24 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis vamzdelis (1 ml) su prijungta 27 dydžio 12,7 mm ilgio adata ir užkimštas iš brombutilo ar chlorobutilo elastomero pagamintu plunžeriniu kamščiu.

Arixtra tiekiamas pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų. Yra du švirkštų tipai:

- švirkštas su mėlynu stūmokliu ir automatine saugos sistema,
- švirkštas su mėlynu stūmokliu ir rankine saugos sistema.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcija po oda daroma lygiai taip, kaip klasikiniu švirkštu. Vartoti į veną galima tiesiogiai per jau esančią intraveninę liniją arba naudojant nedidelį fiziologinio tirpalo (25 ar 50 ml) 0,9 % maišelį.

Prieš vartojant parenteralinį tirpalą būtina apžiūrėti, ar jame nėra drumzlių ir ar nepakitusi jo spalva.

Vaistinio preparato švirkštimo sau pačiam į poodį instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Arixtra užpildyto švirkšto adatos apsauga buvo sukurta su saugos sistema, kuri po injekcijos saugo nuo įsidūrimo adata.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/001-004

EU/1/02/206/021

EU/1/02/206/022

EU/1/02/206/023

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2007 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,4 ml) yra 5 mg fondaparinukso natrio druskos (*fondaparinuxum natrium*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas: vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų ūmios giliųjų venų trombozės (GVT) ir ūmios plaučių embolijos (PE) gydymas (išskyrus pacientus, kurių kraujotaka nestabili, arba kuriems reikalinga trombolizė ar plaučių embolektomija).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama fondaparinukso dozė pacientams, kurių kūno svoris 50 - 100 kg, yra 7,5 mg. Ji injekuojama po oda kartą per parą. Jei paciento kūno svoris < 50 kg, rekomenduojama dozė yra 5 mg. Jei paciento kūno svoris > 100 kg, rekomenduojama dozė yra 10 mg.

Gydymas tęsiamas mažiausiai 5 paras; vaistinio preparato reikia vartoti, kol pasiekiamas reikiamas geriamųjų antikoagulantų poveikis (Tarptautinis Normalizuotas Santykis tampa 2 - 3). Būtina kaip įmanoma greičiau kartu pradėti vartoti geriamųjų antikoagulantų, paprastai per 72 valandas. Klinikinių tyrimų metu vidutinė gydymo trukmė buvo 7 paras. Klinikinių duomenų apie ilgiau nei 10 parų trukusį gydymą yra nedaug.

Specialios pacientų grupės

Pagyvenę pacientai. Tokiems pacientams dozės koreguoti nereikia. 75 metų ar vyresniems pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai, kadangi senstant inkstų funkcija blogėja (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų pažeidimas. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Patirties gydant pacientus, kurie turi viršsvorį (kūno svoris didesnis nei 100 kg) ir kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), nėra. Tokiems pacientams po pradinės 10 mg paros dozės, remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, reikia apsvarstyti paros dozės sumažinimą iki 7,5 mg (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), fondaparinuksą vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų pažeidimas. Dozavimo koreguoti nebūtina pacientams, kuriems yra nedidelis ar vidutinis kepenų pažeidimas. Jei kepenų pažeidimas sunkus, fondaparinuksą reikėtų vartoti atsargiai, nes ši pacientų grupė nebuvo tirta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija. Fondaparinukso nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 17 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Fondaparinuksas suleidžiamas giliai po oda gulinčiam pacientui. Injekcijos vieta kiekvieną kartą keičiama: švirkščinama pakaitomis į kairę arba dešinę priekinę šoninę ir kairę arba dešinę užpakalinę šoninę pilvo sienelės sritį. Kad vartojant užpildytą švirkštą nebūtų prarasta vaistinio preparato, prieš injekciją oro burbuliukų iš švirkšto išstumti nereikia. Adata į odos raukšlę, susidarantią suėmus odą nykščiu ir smiliumi, susmeigiama statmenai visa. Odos raukšlė laikoma per visą injekcijos laiką.

Dėl papildomų reikalavimų atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Reikšmingas klinikai aktyvus kraujavimas.
- Ūminis bakterinis endokarditas.
- Sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fondaparinuksas skirtas tik leisti po oda. Vaisto į raumenis vartoti negalima.

Patirties fondaparinukso gydant pacientus, kurių hemodinamika nestabili, yra nedaug, o gydant ligonius, kuriems reikalinga trombolizė, embolektomija ar filtro į tuščiąją veną įstatymas, - nėra.

Kraujavimas

Gydant pacientus, kuriems dėl įgimto ar įgyto krešėjimo sutrikimo (pvz., trombocitų kiekis < 50 000/mm³), skrandžio ir žarnų aktyvios opaligės, neseniai į smegenis išsiliejusio kraujo, neseniai atliktos galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos yra didesnis kraujavimo pavojus, bei toliau nurodytų specialių grupių pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kuriems neseniai (mažiau nei prieš 3 paras) buvo atlikta operacija, fondaparinuksą, kaip ir kitus antikoagulantus, reikia vartoti atsargiai ir tik užtikrinus, kad kraujavimas iš žaizdų sustabdytas.

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti kraujavimo atsiradimo pavojų, neturėtų būti skiriami kartu su fondaparinukso. Tokiems vaistams priklauso desirudinas, fibrinoliziniai preparatai, GP IIb/IIIa receptorių antagonistai, heparinas, heparinoidai, mažo molekulinio svorio heparinas (MMSH). Gydant VTE, sutinkamai su 4.5 skyriuje pateikta informacija, gali būti vartojamas kartu vitamino K antagonistas. Kitokių trombocitų agregaciją mažinančių vaistinių preparatų (acetilsalicilo rūgšties, dipiridamololio, sulfpirazono, tiklopidino ar klopidogrelio) ir NVNU (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) reikėtų vartoti atsargiai. Jei minėtų vaistų vartoti kartu būtina, reikalingas nuolatinis stebėjimas.

Spinalinė / epidurinė anestezija

Jei pacientas vartoja fondaparinuksą VTE gydymui, o ne profilaktikai, chirurginio gydymo metu spinalinę / epidurinę anesteziją daryti draudžiama.

Pagyvenę pacientai

Pavojus kraujuoti pagyvenusiems žmonėms yra didesnis, nes inkstų veiklai su amžiumi susilpnėjus, fondaparinuksas lėčiau šalinamas, todėl jis organizmą veikia ilgiau. (žr. 5.2 skyrių). Jaunesniems nei 65 metai pacientams, sergantiems GVT ar PE ir gydomiems rekomenduojamomis dozėmis,

kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo 3 %, 65 - 75 metų ligoniams - 4,5 %, o vyresniems nei 75 metai - 6,5 %. GVT sergantiems ir rekomenduojamomis enoksiparino dozėmis gydomiems pacientams kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo atitinkamai 2,5 %, 3,6 % ir 8,3 %, o sergantiems PE ir vartojusiems nefrakcionuotą hepariną - 5,5 %, 6,6 % ir 7,4 %. Fondaparinuksą pagyvenusiems pacientams reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Patirties fondaparinuksu gydant mažiau nei 50 kg sveriančius pacientus yra nedaug. Tokius ligonius reikia gydyti atsargiai, rekomenduojama dozė yra 5 mg (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų pažeidimas

Progresuojant inkstų pažeidimui, didėja kraujavimo pavojus. Fondaparinuksas daugiausia šalinamas pro inkstus. GVT ar PE sergantiems ir rekomenduojamomis dozėmis gydomiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo 3,0 % (34/1132); esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui jis buvo 4,4 % (32/733), vidutinio sunkumo - 6,6 % (21/318), sunkiam - 14,5 % (8/55). GVT sergantiems ir rekomenduojamomis enoksiparino dozėmis gydomiems pacientams kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo atitinkamai 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) ir 11,1 % (2/18), o sergantiems PE ir vartojusiems nefrakcionuotą hepariną - 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) bei 10,7 % (3/28).

Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), fondaparinuksą vartoti draudžiama, o jei inkstų pažeidimas vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai. Gydytas negali trukti ilgiau nei įvertinta klinikinių tyrimų metu (vidutiniškai 7 dienas) (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Patirties gydant pacientus, kurie turi viršsvorį (kūno svoris didesnis nei 100 kg) ir kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), nėra. Tokiems pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai. Po pradinės 10 mg paros dozės, remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, reikia apsvarstyti paros dozės sumažinimą iki 7,5 mg (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kepenų pažeidimas

Reikėtų kruopščiai apsvarstyti, ar vartoti fondaparinuksą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas, kadangi organizme trūksta krešėjimo faktorių, todėl dažniau gali prasidėti kraujavimas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra heparino sukelta trombocitopenija

Fondaparinuksą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo HST. Ar fondaparinuksas yra veiksmingas ir saugus pacientams, sergantiems II tipo HST, nežinoma, nes formalių tyrimų neatlikta. Fondaparinuksas nesijungia prie 4 trombocitų faktoriaus, ir kryžminės reakcijos su pacientu, kuriems yra II tipo heparino sukelta trombocitopenija (HST), serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontanių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinuksu gydytiems pacientams.

Alergija lateksui

Užpildyto švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje yra sausos natūralios lateksinės gumos, kuri gali sukelti alerginių reakcijų lateksui jautriems asmenims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kraujavimo pavojus didėja, jei kartu su fondaparinuksu vartojama preparatų, kurie gali didinti kraujavimo pavojų. (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad geriamieji antikoagulantai (varfarinas) fondaparinukso farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinukso dozė nedarė įtakos varfarino sukeltiems TNS pokyčiams.

Trombocitų agregacijos inhibitoriai (acetilsalicilo rūgštis), NVNU (piroksikamas) ir digoksinas fondaparinukso farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinukso

dozė nedarė įtakos nei kraujavimo laikui gydymo acetilsalicilo rūgštimi ar piroksikamu metu, nei digoksino, kai plazmoje nusistovi pastovus jo kiekis, farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Apie vaisto įtaką nėštumui klinikinių duomenų nėra. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie vaisto poveikį nėštumui, gemalo ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir naujagimio vystymuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža. Nėščioms moterims fondaparinuksas skiriamas tik būtinu atveju.

Žindymas

Fondaparinuksas išskiriamas į žiurkės pieną, tačiau nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Fondaparinuksu gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Vaisto rezorbcija iš kūdikio burnos mažai tikėtina.

Vaisingumas

Duomenų apie fondaparinukso poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kokio nors poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Vartojant fondaparinuksą, dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimo komplikacijos (įvairiose vietose, įskaitant retus kraujavimo į kaukolės vidų / smegenis ir retroperitoninį tarpą atvejus). Pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, fondaparinuksą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Fondaparinukso saugumas nustatytas remiantis šiais duomenimis:

- 3 595 pacientų, kuriems buvo atliktos sudėtingos kojų ortopedinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientų, kurie operuoti dėl šlaunikaulio lūžio ir kurie po 1 savaitės pradinės profilaktikos toliau buvo gydomi 3 savaites (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientų, kuriems buvo atliktos abdominalinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 vidaus ligomis sergančių pacientų, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 14 dienų (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo NKA ar MI be ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo MI su ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientų, kuriems gydyta venų tromboembolija ir vidutinė fondaparinukso vartojimo trukmė buvo 7 dienos (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ir Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šias nepageidaujamas reakcijas reikia vertinti atsižvelgiant į indikacijų chirurginį ar medicininį kontekstą. Nepageidujamų reiškinių pobūdis taikant ŪKS programą atitinka nepageidujamas reakcijas, registruotas taikant VTE profilaktiką.

Nepageidujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasė MedDRA	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			žaidos infekcija po operacijos
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	anemija, pooperacinis kraujavimas, kraujavimas iš gimdos ir makšties*, atsikosėjimas krauju, hematurija, hematoma, kraujavimas iš dantenu, purpura, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas į sąnarius*, kraujavimas į akį*, kraujosruvos*	trombocitopenija, trombocitemija, trombocitų sutrikimas, krešėjimo sutrikimas	kraujavimas į retroperitoninį tarpą*, kraujavimas iš kepenų, į kaukolės vidų ar į smegenis*
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			alerginė reakcija (įskaitant labai retus pranešimus apie angioneurozinę edemą, anafilaktoidinę / anafilaksinę reakciją)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			hipokalemija, padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis (Nba) ^{1*}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		galvos skausmas	nerimas, sumišimas, svaigulys, mieguistumas, svaigimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		dusulys	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		pykinimas, vėmimas	pilvo skausmas, dispepsija, gastritas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	bilirubinemija

<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		eriteminis išbėrimas, niežėjimas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		edema, periferinė edema, skausmas, karščiavimas, krūtinės skausmas, sekrecija iš žaizdos	reakcija injekcijos vietoje, kojos skausmas, nuovargis, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą, apalpinimas, karščio pylimas, lytinių organų edema

⁽¹⁾ Nba – tai nebaltyminis azotas, kurio yra, pvz., šlapale, šlapimo rūgštyje, aminorūgštyse ir t. t.
 * Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pasireiškė vartojant didesnes dozes: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ir 10 mg/0,8 ml.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Didesnės negu rekomenduojamos fondaparinukso dozės gali didinti kraujavimo pavojų. Fondaparinukso priešnuodžio nežinoma.

Jei prasidėjo su perdozavimu susijęs kraujavimas, reikia nutraukti Arixtra vartojimą ir nustatyti pirminę kraujavimo priežastį. Reikėtų apsvastyti ir pradėti taikyti tinkamas pagalbos priemonės: chirurginiu būdu stabdyti kraujavimą, perpilti kraują, šviežią plazmą, taikyti plazmaferezę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai.
 ATC kodas: B01AX05

Farmakodinaminis poveikis

Fondaparinuksas yra sintetinis selektyvus aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius. Šis vaistinis preparatas, prisijungęs prie antitrombino III (ATIII), selektyviai slopina Xa faktorių, todėl sukelia antitrombozinį poveikį. ATIII, prie kurio selektyviai prisijungia fondaparinuksas, stipriau (maždaug 300 kartų) neutralizuoja natūralų Xa faktorių, todėl nutrūksta kraujo krešėjimo grandinė, vadinasi, sustoja trombino sintezė ir trombų augimas. Fondaparinuksas neinaaktyvuoja trombino (aktyvuoto II faktoriaus) ir neveikia trombocitų.

Vartota gydomoji fondaparinukso dozė nedaro klinikai svarbios įtakos nei įprastų krešėjimo tyrimų rodmenims, tokiems kaip DATL (daliniam aktyvinto tromboplastino laikui), AKL (aktyvintam krešėjimo laikui), PT (protrombino laikui) /TNS plazmoje, nei kraujavimo laikui ar fibrinoliziniam aktyvumui. Tačiau buvo gauta pavienių spontaninių pranešimų apie pailgėjusį DATL. Vartojant didesnes dozes, vidutiniškai gali pailgėti DATL. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinukso dozė nedarė žymios įtakos varfarino antikoaguliaciniam poveikiui.

Fondaparinukso kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems heparinas sukėlė trombocitopeniją, serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinukso gydytiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Klinikiniais tyrimais, kurių metu fondaparinku buvo gydomi venų tromboembolija (VTE) sergantys pacientai, siekta įrodyti, kad fondaparinkus yra efektyvus gydant giliųjų venų trombozę (GVT) bei plaučių emboliją (PE). Kontroliuojamuose I bei II fazės tyrimuose dalyvavo daugiau kaip 4 874 pacientų.

Giliųjų venų trombozės gydymas

Dvigubu aklu metodu atliktame klinikiniame tyrime dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti patvirtinta ūmia simptomine GVT sergantys pacientai, kurie vartojo 5 mg (kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (kūno svoris ≥ 50, ≤ 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris > 100 kg) fondaparinkuso dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą arba 1 mg/kg kūno svorio natrio enoksiparino dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą. Viso gydyti 2192 pacientai; abiejose grupėse gydymas truko 5 – 26 (vidutiniškai 7) dienas. Abiejų grupių pacientai vartojo vitamino K antagonistų. Šie vaistiniai preparatai paprastai būdavo pradedami vartoti per 72 valandas nuo tiriamojo preparato skyrimo pradžios; gydymas truko 90 (± 7) dienų, dozę nuolat koreguojant, kad TNS būtų 2 – 3. Efektyvumas buvo nustatomas vertinant, kiek patvirtintų simptominių pasikartojančių mirtimi pasibaigusių arba ne VTE stebėta per 97 dienas. Nustatyta, kad fondaparinkuso efektyvumas buvo ne blogesnis, palyginti su enoksiparinu (VTE dažnis atitinkamai 3,9 % ir 4,1 %).

Reikšmingas kraujavimas gydymo pradžioje pastebėtas 1,1 % pacientų, vartojusių fondaparinkuso, palyginti su 1,2 % pacientų, gydytų enoksiparinu.

Plaučių embolijos gydymas

Atvirame klinikiniame tyrime dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti ūmia simptomine PT sergantys pacientai. Diagnozė buvo patvirtinta atlikus objektyvius tyrimus: plaučių skenavimą, angiografiją ar spiralinę kompiuterinę tomografiją. Pacientai, kuriems buvo reikalinga trombolizė, embolektomija ar filtro į tuščiąją veną įstatymas, į tyrimą neįtraukti. Atsitiktiniu būdu parinkti ligoniai atrankos fazės metu galėjo būti vartoję nefrakcionuotą hepariną, tačiau pacientai, kurie ilgiau nei 24 valandas vartojo gydomąsias antikoagulantų dozes ar sirgo nekontroliuojama hipertenzija, į tyrimą neįtraukti. Tyrime dalyvavę ligoniai vartojo 5 mg (kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (kūno svoris ≥ 50, ≤ 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris > 100 kg) fondaparinkuso dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą arba nefrakcionuotą hepariną, pradžioje į veną sušvirkšdiant 5000 TV, vėliau vaistinį preparatą leidžiant į veną nuolatines infuzijos būdu, dozę koreguojant, kad DATL pailgėtų 2 – 3 kartus. Viso gydyti 2184 pacientai; abiejose grupėse gydymas truko 5 – 26 (vidutiniškai 7) dienas. Abiejų grupių pacientai vartojo vitamino K antagonistų. Šie vaistiniai preparatai paprastai būdavo pradedami vartoti per 72 valandas nuo tiriamojo preparato skyrimo pradžios; gydymas truko 90 (± 7) dienų, dozę nuolat koreguojant, kad TNS būtų 2 – 3. Efektyvumas buvo nustatomas vertinant, kiek patvirtintų simptominių pasikartojančių mirtimi pasibaigusių arba ne VTE stebėta per 97 dienas. Nustatyta, kad fondaparinkuso efektyvumas buvo ne blogesnis, palyginti su nefrakcionuotu heparinu (VTE dažnis atitinkamai 3,8 % ir 5,0 %).

Reikšmingas kraujavimas gydymo pradžioje pastebėtas 1,3 % pacientų, vartojusių fondaparinkuso, palyginti su 1,1 % pacientų, gydytų nefrakcionuotu heparinu.

Bandomasis fondaparinkuso dozės nustatymo ir farmakokinetikos vaikų ir paauglių, kuriems diagnozuota giliųjų venų trombozė, organizme tyrimas

Atviro tyrimo metu 24 vaikams ir paaugliams (n = 10 nuo 1 iki ≤ 5 metų, 8-20 kg kūno masės, n = 7 nuo 6 iki ≤ 12 metų, 17-47 kg kūno svorio ir n = 7 nuo 13 iki ≤ 18 metų, 47-130 kg kūno masės), kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo diagnozuota venų trombozė, buvo skirtas vartoti fondaparinkus. Dauguma pacientų buvo ispanai (67 %) ir 58 % pacientų buvo vyriškos lyties. Buvo vartota pradinė 0,1 mg/kg fondaparinkuso dozė po oda vieną kartą per parą, dozavimas buvo koreguotas, kad po 4 valandų būtų pasiekta didžiausia 0,5-1 mg/l fondaparinkuso natrio druskos koncentracija. Vidutinė gydymo trukmė šio tyrimo metu buvo 3,5 paros. Daugumos pacientų (88 %) organizme 4-tą valandą po pirmosios fondaparinkuso dozės suleidimo buvo pasiektos numatytosios fondaparinkuso koncentracijos. Du pacientai pranešė apie kraujavimą tyrimo metu. Vienam pasireiškė hipertenzinė encefalopatija, susijusi su intrakranijiniu kraujavimu 5-tą gydymo parą, dėl to

fondaparinukso vartojimą teko nutraukti. Kitam pacientui 5-tą gydymo parą pasireiškė nedidelis kraujavimas iš virškinimo trakto, dėl to fondaparinukso vartojimą teko laikinai nutraukti. Remiantis šiuo nekontroliuojamu tyrimu, jokių išvadų apie klinikinį veiksmingumą daryti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės fondaparinukso natrio druskos savybės buvo nustatytos matuojant antifactoriaus Xa aktyvumą plazmoje ir pagal tai įvertinant fondaparinukso koncentraciją. Atliekant antifactoriaus Xa aktyvumo nustatymo kalibravimą, galima naudoti tik fondaparinukšą (heparino ar MMSH tarptautiniai vienetai netinka). Fondaparinukso koncentracija išreiškiama miligramais (mg).

Absorbicija

Sušvirkštas į poodį fondaparinukšas absorbuojamas greitai ir visiškai (absoliutus biologinis prieinamumas yra 100 %). Po vienkartinės 2,5 mg fondaparinukso injekcijos po oda jauniems sveikiems žmonėms didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max} vidurkis = 0.34 mg/l) atsiranda per 2 valandas, o dvigubai mažesnė koncentracija – praėjus 25 minutėms po injekcijos.

Pagyvenusių sveikų žmonių fondaparinukso farmakokinetika, jei po oda sušvirkšta 2 – 8 mg intervalo dozė, yra tiesinė. Vartojant vaisto vieną kartą per dieną, jo kiekis plazmoje nusistovi per 3-4 dienas ir tokiu atveju būna 1,3 karto didesnė C_{max} bei AUC.

Pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario persodinimo operacija, ir kurie kartą per dieną vartoja 2,5 mg fondaparinukso, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus vaisto kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (val.) – 2,8 (18 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pacientams, kuriems šlaunikaulio lūžis yra susijęs su senyvu amžiumi, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, vaisto C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

GVT ir PT sergantiems pacientams, kurie vartoja 5 mg (jei kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (jei kūno svoris 50 – 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris >100 kg) fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, vaistinio preparato buvimo organizme trukmė yra panaši ir nepriklauso nuo kūno svorio. Pacientų, kuriems buvo VTE ir kurie kartą per parą vartoja reikiamą fondaparinukso dozę, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (val.) – 2,4 (8 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). 5-asis ir 95-asis procentiliai, esant didžiausiai koncentracijai (mg/l), buvo atitinkamai 0,97 ir 1,92, o esant mažiausiai (mg/l) - 0.24 ir 0,95

Pasiskirstymas

Fondaparinukso pasiskirstymo tūris yra ribotas (7-11 litrų). *In vitro* labai daug fondaparinukso, priklausomai nuo jo koncentracijos plazmoje, selektyviai prisijungia prie antitrombino baltymo (jei koncentracija yra nuo 0,5 iki 2 mg/l, prie ATIII prisijungia atitinkamai nuo 98,6 % iki 97,0 % vaisto). Reikšmingo fondaparinukso prisijungimo prie kitų plazmos baltymų, įskaitant 4 trombocitų faktorių (PF4), nepastebėta.

Kadangi fondaparinukšas su kitais plazmos baltymais (išskyrus antitrombiną) reikšmingai nesijungia, sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, dėl jų išstūmimo iš junginių su baltymais, tikriausiai nebūna.

Biotransformacija

Dar iki galo neištirtas, todėl kol kas duomenų apie fondaparinukso metabolizmą, ypač duomenų apie aktyvių jo metabolitų atsiradimą, nėra.

In vitro fondaparinukšas neslopina CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4), todėl *in vivo* fondaparinukso sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP, tikriausiai nepasireiškia.

Eliminacija

Sveikiems jauniems žmonėms Arixtra pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka maždaug 17 valandų, o sveikiems pagyvenusiems žmonėms – maždaug 21 valandą. 64-67 % nepakitusio fondaparinukso šalinama per inkstus.

Specialių grupių pacientai

Pediatrinė populiacija. Duomenys apie vaikus ir paauglius yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Pagyvenę pacientai. Inkstų veikla su amžiumi silpnėja, todėl senatvėje gali silpnėti fondaparinukso šalinimas. Pacientų, kuriems > 75 metai, kuriems buvo atlikta ortopedinė operacija ir kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, apskaičiuotasis plazmos klirensas buvo nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už pacientų, kuriems < 65 metų, klirensą. Tokie pat panašūs gauti gydant GVT ir PE sergančius pacientus.

Inkstų pažeidimas. Pacientų, kurių inkstai silpnai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.), kuriems buvo atlikta ortopedinė operacija ir kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, plazmos klirensas yra nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Jei pacientų inkstai vidutiniškai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.), plazmos klirensas būna mažesnis apie 2 kartus, jei inkstai labai pažeisti (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), plazmos klirensas būna maždaug 5 kartus mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali. Su klirensu susijęs galutinis pusinės eliminacijos periodas pacientams, kurių inkstai vidutiniškai pažeisti, trunka 29 valandas, o kurių inkstai labai pažeisti – 72 valandas. Panašūs rodmenys gauti gydant GVT ir PE sergančius pacientus.

Kūno svoris. didėjant kūno svoriui, didėja ir fondaparinukso plazmos klirensas (padidėjus kūno svoriui 10 kg, klirensas padidėja 9 %).

Lytis. Įvedus svorio pataisą, lyties įtakos farmakokinetikai nepastebėta.

Rasė. Ar rasė gali daryti įtaką farmakokinetikai, neištirta. Sveikų azijiečių (japonų) ir europiečių tyrimų duomenimis, farmakokinetikos nesiskiria. Panašiai, juodaodžiams pacientams ir europiečiams po ortopedinės operacijos plazmos klirenso skirtumo nepastebėta.

Kepenų pažeidimas. Pavartojus poodinę fondaparinukso dozę pacientams, kurių kepenys pažeistos vidutiniškai (*Child-Pugh* kategorija B), viso (t. y. prisijungusio ir neprijungusio) C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai iki 22 % ir 39 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Mažesnė fondaparinukso koncentracija plazmoje buvo paaiškinta sumažėjusiu prisijungimu prie ATIII ir mažesne ATIII koncentracija plazmoje pacientams, kurių kepenys pažeistos, tuo būdu sumažėja fondaparinukso inkstų klirensas. Todėl manoma, kad pacientų, kurių kepenys nedaug ar vidutiniškai pažeistos, organizme neprijungusio fondaparinukso koncentracija išlieka nepakitusi, taigi nėra būtina koreguoti vaisto dozės, atsižvelgiant į farmakokinetiką.

Fondaparinukso farmakokinetika, esant sunkiam kepenų pažeidimui, nebuvo tirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys, gauti atlikus įprastus saugumo farmakologijos ir toksinio poveikio genams tyrimus, rodo, kad vaistas specifinio pavojaus žmogui nekelia. Duomenys, gauti atlikus daug kartų vartojamos dozės toksiškumo bei toksinio poveikio dauginimuisi tyrimus, nerodo, kad preparatas keltų specifinį pavojų, tačiau tinkamos informacijos apie saugias vaistinio preparato dozes negauta, kadangi vaisto buvimo gyvūnų organizme trukmė buvo per maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis vamzdelis (1 ml) su prijungta 27 dydžio 12,7 mm ilgio adata ir užkimštas iš chlorobutilo elastomero pagamintu plunžeriniu kamščiu.

Arixtra 5 mg/0,4 ml tiekama pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų. Yra du švirkštų tipai:

- švirkštas su oranžiniu stūmokliu ir automatine saugos sistema,
- švirkštas su oranžiniu stūmokliu ir rankine saugos sistema.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcija po oda daroma lygiai taip, kaip klasikiniu švirkštu.

Prieš vartojant parenteralinį tirpalą būtina apžiūrėti, ar jame nėra drumzlių ir ar nepakitusi jo spalva.

Vaistinio preparato švirkštimo sau pačiam instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Arixtra užpildyto švirkšto adatos apsauga buvo sukurta su saugos sistema, kuri po injekcijos saugo nuo įsidūrimo adata.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šis vaistinis preparatas vartojamas vienkartinai.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/009-011, 018

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2007 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,6 ml) yra 7,5 mg fondaparinukso natrio druskos (*fondaparinuxum natriicum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas: vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų ūmios giliųjų venų trombozės (GVT) ir ūmios plaučių embolijos (PE) gydymas (išskyrus pacientus, kurių kraujotaka nestabili, arba kuriems reikalinga trombolizė ar plaučių embolektomija).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama fondaparinukso dozė pacientams, kurių kūno svoris 50 - 100 kg, yra 7,5 mg. Ji injekuojama po oda kartą per parą. Jei paciento kūno svoris < 50 kg, rekomenduojama dozė yra 5 mg. Jei paciento kūno svoris > 100 kg, rekomenduojama dozė yra 10 mg.

Gydymas tęsiamas mažiausiai 5 paras; vaistinio preparato reikia vartoti, kol pasiekiamas reikiamas geriamųjų antikoagulantų poveikis (Tarptautinis Normalizuotas Santykis tampa 2 - 3). Būtina kaip įmanoma greičiau kartu pradėti vartoti geriamųjų antikoagulantų, paprastai per 72 valandas.

Klinikinių tyrimų metu vidutinė gydymo trukmė buvo 7 paros. Klinikinių duomenų apie ilgiau nei 10 parų trukusį gydymą yra nedaug.

Specialios pacientų grupės

Pagyvenę pacientai. Tokiems pacientams dozės koreguoti nereikia. 75 metų ar vyresniems pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai, kadangi senstant inkstų funkcija blogėja (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų pažeidimas. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Patirties gydant pacientus, kurie turi viršsvorį (kūno svoris didesnis nei 100 kg) ir kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), nėra. Tokiems pacientams po pradinės 10 mg paros dozės, remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, reikia apsvarstyti paros dozės sumažinimą iki 7,5 mg (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), fondaparinuksą vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų pažeidimas. Dozavimo koreguoti nebūtina pacientams, kuriems yra nedidelis ar vidutinis kepenų pažeidimas. Jei kepenų pažeidimas sunkus, fondaparinuksą reikėtų vartoti atsargiai, nes ši pacientų grupė nebuvo tirta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija. Fondaparinuksą nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 17 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Fondaparinuksas suleidžiamas giliai po oda gulinčiam pacientui. Injekcijos vieta kiekvieną kartą keičiama: švirksčiama pakaitomis į kairę arba dešinę priekinę šoninę ir kairę arba dešinę užpakalinę šoninę pilvo sienelės sritį. Kad vartojant užpildytą švirksčią nebūtų prarasta vaistinio preparato, prieš injekciją oro burbuliukų iš švirksčio išstumti nereikia. Adata į odos raukšlę, susidarantią suėmus odą nykščiu ir smiliumi, susmeigiama statmenai visa. Odos raukšlė laikoma per visą injekcijos laiką.

Dėl papildomų reikalavimų atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Reikšmingas klinikai aktyvus kraujavimas.
- Ūminis bakterinis endokarditas.
- Sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fondaparinuksas skirtas tik leisti po oda. Vaisto į raumenis vartoti negalima.

Patirties fondaparinuksu gydant pacientus, kurių hemodinamika nestabili, yra nedaug, o gydant ligonius, kuriems reikalinga trombolizė, embolektomija ar filtro į tuščiąją veną įstatymas, - nėra.

Kraujavimas

Gydant pacientus, kuriems dėl įgimto ar įgyto krešėjimo sutrikimo (pvz., trombocitų kiekis < 50 000/mm³), skrandžio ir žarnų aktyvios opaligės, neseniai į smegenis išsiliejusio kraujo, neseniai atliktos galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos yra didesnis kraujavimo pavojus, bei toliau nurodytų specialių grupių pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kuriems neseniai (mažiau nei prieš 3 paras) buvo atlikta operacija, fondaparinuksą, kaip ir kitus antikoagulantus, reikia vartoti atsargiai ir tik užtikrinus, kad kraujavimas iš žaizdų sustabdytas.

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti kraujavimo atsiradimo pavojų, neturėtų būti skiriami kartu su fondaparinuksu. Tokiems vaistams priklauso desirudinas, fibrinoliziniai preparatai, GP IIb/IIIa receptorių antagonistai, heparinas, heparinoidai, mažo molekulinio svorio heparinas (MMSH). Gydant VTE, sutinkamai su 4.5 skyriuje pateikta informacija, gali būti vartojamas kartu vitamino K antagonistas. Kitokių trombocitų agregaciją mažinančių vaistinių preparatų (acetilsalicilo rūgšties, dipiridamolio, sulfpirazono, tiklopidino ar klopidogrelio) ir NVNU (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) reikėtų vartoti atsargiai. Jei minėtų vaistų vartoti kartu būtina, reikalingas nuolatinis stebėjimas.

Spinalinė / epidurinė anestezija

Jei pacientas vartoja fondaparinuksą VTE gydymui, o ne profilaktikai, chirurginio gydymo metu spinalinę / epidurinę anesteziją daryti draudžiama.

Pagyvenę pacientai

Pavojus kraujuoti pagyvenusiems žmonėms yra didesnis, nes inkstų veiklai su amžiumi susilpnėjus, fondaparinuksas lėčiau šalinamas, todėl jis organizmą veikia ilgiau. (žr. 5.2 skyrių). Jaunesniems nei 65 metai pacientams, sergantiems GVT ar PE ir gydomiems rekomenduojamomis dozėmis, kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo 3 %, 65 - 75 metų ligoniams - 4,5 %, o vyresniems nei 75

metai - 6,5 %. GVT sergantiems ir rekomenduojamomis enoksiparino dozėmis gydomiems pacientams kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo atitinkamai 2,5 %, 3,6 % ir 8,3 %, o sergantiems PE ir vartojusiems nefrakcionuotą hepariną - 5,5 %, 6,6 % ir 7,4 %. Fondaparinuksą pagyvenusiems pacientams reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Patirties fondaparinku gydant mažiau nei 50 kg sveriančius pacientus yra nedaug. Tokius ligonius reikia gydyti atsargiai, rekomenduojama dozė yra 5 mg (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų pažeidimas

Progresuojant inkstų pažeidimui, didėja kraujavimo pavojus. Fondaparinkusas daugiausia šalinamas pro inkstus. GVT ar PE sergantiems ir rekomenduojamomis dozėmis gydomiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo 3,0 % (34/1132); esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui jis buvo 4,4 % (32/733), vidutinio sunkumo - 6,6 % (21/318), sunkiam - 14,5 % (8/55). GVT sergantiems ir rekomenduojamomis enoksiparino dozėmis gydomiems pacientams kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo atitinkamai 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) ir 11,1 % (2/18), o sergantiems PE ir vartojusiems nefrakcionuotą hepariną - 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) bei 10,7 % (3/28).

Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), fondaparinkusą vartoti draudžiama, o jei inkstų pažeidimas vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai. Gydytas negali trukti ilgiau nei įvertinta klinikinių tyrimų metu (vidutiniškai 7 dienas) (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Patirties gydant pacientus, kurie turi viršsvorį (kūno svoris didesnis nei 100 kg) ir kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), nėra. Tokiems pacientams fondaparinkusą reikia vartoti atsargiai. Po pradinės 10 mg paros dozės, remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, reikia apsvastyti paros dozės sumažinimą iki 7,5 mg (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kepenų pažeidimas

Reikėtų kruopščiai apsvastyti, ar vartoti fondaparinkusą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas, kadangi organizme trūksta krešėjimo faktorių, todėl dažniau gali prasidėti kraujavimas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra heparino sukelta trombocitopenija

Fondaparinkusą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo HST. Ar fondaparinkusas yra veiksmingas ir saugus pacientams, sergantiems II tipo HST, nežinoma, nes formalių tyrimų neatlikta. Fondaparinkusas nesijungia prie 4 trombocitų faktoriaus, ir kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems yra II tipo heparino sukelta trombocitopenija (HST), serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaniųjų pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinkusu gydytiems pacientams.

Alergija lateksui

Užpildyto švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje yra sausos natūralios lateksinės gumos, kuri gali sukelti alerginių reakcijų lateksui jautriems asmenims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kraujavimo pavojus didėja, jei kartu su fondaparinkusu vartojama preparatų, kurie gali didinti kraujavimo pavojų. (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad geriamieji antikoagulantai (varfarinas) fondaparinkuso farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinkuso dozė nedarė įtakos varfarino sukeltiems TNS pokyčiams.

Trombocitų agregacijos inhibitoriai (acetilsalicilo rūgštis), NVNU (piroksikamas) ir digoksinas fondaparinkuso farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinkuso

dozė nedarė įtakos nei kraujavimo laikui gydymo acetilsalicilo rūgštimi ar piroksikamu metu, nei digoksino, kai plazmoje nusistovi pastovus jo kiekis, farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Apie vaisto įtaką nėštumui klinikinių duomenų nėra. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie vaisto poveikį nėštumui, gemalo ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir naujagimio vystymuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža. Nėščioms moterims fondaparinuksas skiriamas tik būtinu atveju.

Žindymas

Fondaparinuksas išskiriamas į žiurkės pieną, tačiau nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Fondaparinuksu gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Vaisto rezorbcija iš kūdikio burnos mažai tikėtina.

Vaisingumas

Duomenų apie fondaparinukso poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kokio nors poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Vartojant fondaparinuksą, dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimo komplikacijos (įvairiose vietose, įskaitant retus kraujavimo į kaukolės vidų/smegenis ir retroperitoninį tarpą atvejus). Pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, fondaparinuksą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Fondaparinukso saugumas nustatytas remiantis šiais duomenimis:

- 3 595 pacientų, kuriems buvo atliktos sudėtingos kojų ortopedinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientų, kurie operuoti dėl šlaunikaulio lūžio ir kurie po 1 savaitės pradinės profilaktikos toliau buvo gydomi 3 savaites (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientų, kuriems buvo atliktos abdominalinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 vidaus ligomis sergančių pacientų, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 14 dienų (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo NKA ar MI be ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo MI su ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientų, kuriems gydyta venų tromboembolija ir vidutinė fondaparinukso vartojimo trukmė buvo 7 dienos (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ir Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šias nepageidaujamas reakcijas reikia vertinti atsižvelgiant į indikacijų chirurginį ar medicininį kontekstą. Nepageidujamų reiškinių pobūdis taikant ŪKS programą atitinka nepageidujamas reakcijas, registruotas taikant VTE profilaktiką.

Nepageidujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasė MedDRA	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			žaiždos infekcijos po operacijos
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	anemija, pooperacinis kraujavimas, kraujavimas iš gimdos ir makšties*, atsikosėjimas krauju, hematurija, hematoma, kraujavimas iš dantenu, purpura, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas į sąnarius*, kraujavimas į akį*, kraujosruvos*	trombocitopenija, trombocitemija, trombocitų sutrikimas, krešėjimo sutrikimas	kraujavimas į retroperitoninį tarpą*, kraujavimas iš kepenų, į kaukolės vidų ar į smegenis*
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			alerginė reakcija (įskaitant labai retus pranešimus apie angioneurozinę edemą, anafilaktoidinę / anafilaksinę reakciją)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			Hipokalemija, padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis (Nba) ^{1*}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		galvos skausmas	nerimas, sumišimas, svaigulys, mieguistumas, svaigimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		dusulys	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		pykinimas, vėmimas	pilvo skausmas, dispepsija, gastritas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	bilirubinemija

<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		eriteminis išbėrimas, niežėjimas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		edema, periferinė edema, skausmas, karščiavimas, krūtinės skausmas, sekrecija iš žaizdos	reakcija injekcijos vietoje, kojos skausmas, nuovargis, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą, apalpinimas, karščio pylimas, lytinių organų edema

⁽¹⁾ Nba – tai nebaltyminis azotas, kurio yra, pvz., šlapale, šlapimo rūgštyje, aminorūgštyse ir t. t.

* Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pasireiškė vartojant didesnes dozes: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ir 10 mg/0,8 ml.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Didesnės negu rekomenduojamos fondaparinkso dozės gali didinti kraujavimo pavojų. Fondaparinkso priešnuodžio nežinoma.

Jei prasidėjo su perdozavimu susijęs kraujavimas, reikia nutraukti Arixtra vartojimą ir nustatyti pirminę kraujavimo priežastį. Reikėtų apsvastyti ir pradėti taikyti tinkamas pagalbos priemonės: chirurginiu būdu stabdyti kraujavimą, perpilti kraują, šviežią plazmą, taikyti plazmaferezę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai.
ATC kodas: B01AX05

Farmakodinaminis poveikis

Fondaparinksus yra sintetinis selektyvus aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius. Šis vaistinis preparatas, prisijungęs prie antitrombino III (ATIII), selektyviai slopina Xa faktorių, todėl sukelia antitrombozinį poveikį. ATIII, prie kurio selektyviai prisijungia fondaparinksus, stipriau (maždaug 300 kartų) neutralizuoja natūralų Xa faktorių, todėl nutrūksta kraujo krešėjimo grandinė, vadinasi, sustoja trombino sintezė ir trombų augimas. Fondaparinksus neinaaktyvuoja trombino (aktyvuoto II faktoriaus) ir neveikia trombocitų.

Vartota gydomoji fondaparinkso dozė nedaro klinikai svarbios įtakos nei įprastų krešėjimo tyrimų rodmenims, tokiems kaip DATL (daliniam aktyvinto tromboplastino laikui), AKL (aktyvintam krešėjimo laikui), PT (protrombino laikui) /TNS plazmoje, nei kraujavimo laikui ar fibrinoliziniui aktyvumui. Vartojant didesnes dozes, vidutiniškai gali pailgėti DATL. Tačiau buvo gauta pavienių spontaninių pranešimų apie pailgėjusį DATL. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinkso dozė nedarė žymios įtakos varfarino antikoaguliaciniam poveikiui.

Fondaparinkso kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems heparinas sukėlė trombocitopeniją, serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinksu gydytiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Klinikiniais tyrimais, kurių metu fondaparinksu buvo gydomi venų tromboembolija (VTE) sergantys pacientai, siekta įrodyti, kad fondaparinksus yra efektyvus gydant giliųjų venų trombozę (GVT) bei plaučių emboliją (PE). Kontroliuojamuose I bei II fazės tyrimuose dalyvavo daugiau kaip 4 874 pacientų.

Giliųjų venų trombozės gydymas

Dvigubu aklu metodu atliktame klinikiniame tyrime dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti patvirtinta ūmia simptomine GVT sergantys pacientai, kurie vartojo 5 mg (kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (kūno svoris ≥ 50, ≤ 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris > 100 kg) fondaparinkso dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą arba 1 mg/kg kūno svorio natrio enoksiparino dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą. Viso gydyti 2192 pacientai; abiejose grupėse gydymas truko 5 – 26 (vidutiniškai 7) dienas. Abiejų grupių pacientai vartojo vitamino K antagonistų. Šie vaistiniai preparatai paprastai būdavo pradedami vartoti per 72 valandas nuo tiriamojo preparato skyrimo pradžios; gydymas truko 90 (± 7) dienų, dozę nuolat koreguojant, kad TNS būtų 2 – 3. Efektyvumas buvo nustatomas vertinant, kiek patvirtintų simptominių pasikartojančių mirtimi pasibaigusių arba ne VTE stebėta per 97 dienas. Nustatyta, kad fondaparinkso efektyvumas buvo ne blogesnis, palyginti su enoksiparinu (VTE dažnis atitinkamai 3,9 % ir 4,1 %).

Reikšmingas kraujavimas gydymo pradžioje pastebėtas 1,1 % pacientų, vartojusių fondaparinkso, palyginti su 1,2 % pacientų, gydytų enoksiparinu.

Plaučių embolijos gydymas

Atvirame klinikiniame tyrime dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti ūmia simptomine PT sergantys pacientai. Diagnozė buvo patvirtinta atlikus objektyvius tyrimus: plaučių skenavimą, angiografiją ar spiralinę kompiuterinę tomografiją. Pacientai, kuriems buvo reikalinga trombolizė, embolektomija ar filtro į tuščiąją veną įstatymas, į tyrimą neįtraukti. Atsitiktiniu būdu parinkti ligoniai atrankos fazės metu galėjo būti vartoję nefrakcionuotą hepariną, tačiau pacientai, kurie ilgiau nei 24 valandas vartojo gydomąsias antikoagulantų dozes ar sirgo nekontroliuojama hipertenzija, į tyrimą neįtraukti. Tyrime dalyvavę ligoniai vartojo 5 mg (kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (kūno svoris ≥ 50, ≤ 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris > 100 kg) fondaparinkso dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą arba nefrakcionuotą hepariną, pradžioje į veną sušvirkščiant 5000 TV, vėliau vaistinį preparatą leidžiant į veną nuolatine infuzijos būdu, dozę koreguojant, kad DATL pailgėtų 2 – 3 kartus. Viso gydyti 2184 pacientai; abiejose grupėse gydymas truko 5 – 26 (vidutiniškai 7) dienas. Abiejų grupių pacientai vartojo vitamino K antagonistų. Šie vaistiniai preparatai paprastai būdavo pradedami vartoti per 72 valandas nuo tiriamojo preparato skyrimo pradžios; gydymas truko 90 (± 7) dienų, dozę nuolat koreguojant, kad TNS būtų 2 – 3. Efektyvumas buvo nustatomas vertinant, kiek patvirtintų simptominių pasikartojančių mirtimi pasibaigusių arba ne VTE stebėta per 97 dienas. Nustatyta, kad fondaparinkso efektyvumas buvo ne blogesnis, palyginti su nefrakcionuotu heparinu (VTE dažnis atitinkamai 3,8 % ir 5,0 %).

Reikšmingas kraujavimas gydymo pradžioje pastebėtas 1,3 % pacientų, vartojusių fondaparinkso, palyginti su 1,1 % pacientų, gydytų nefrakcionuotu heparinu.

Bandomasis fondaparinkso dozės nustatymo ir farmakokinetikos vaikų ir paauglių, kuriems diagnozuota giliųjų venų trombozė, organizme tyrimas

Atviro tyrimo metu 24 vaikams ir paaugliams (n = 10 nuo 1 iki ≤ 5 metų, 8-20 kg kūno masės, n = 7 nuo 6 iki ≤ 12 metų, 17-47 kg kūno svorio ir n = 7 nuo 13 iki ≤ 18 metų, 47-130 kg kūno masės), kuriems prieš pradėdami tyrimą buvo diagnozuota venų trombozė, buvo skirtas vartoti fondaparinksus. Dauguma pacientų buvo ispanai (67 %) ir 58 % pacientų buvo vyriškos lyties. Buvo vartota pradinė 0,1 mg/kg fondaparinkso dozė po oda vieną kartą per parą, dozavimas buvo koreguotas, kad po 4 valandų būtų pasiekta didžiausia 0,5-1 mg/l fondaparinkso natrio druskos koncentracija. Vidutinė gydymo trukmė šio tyrimo metu buvo 3,5 paros. Daugumos pacientų (88 %) organizme 4-tą valandą po pirmosios fondaparinkso dozės suleidimo buvo pasiektos numatytosios fondaparinkso koncentracijos. Du pacientai pranešė apie kraujavimą tyrimo metu. Vienam pasireiškė hipertenzinė encefalopatija, susijusi su intrakranijiniu kraujavimu 5-tą gydymo parą, dėl to

fondaparinukso vartojimą teko nutraukti. Kitam pacientui 5-tą gydymo parą pasireiškė nedidelis kraujavimas iš virškinimo trakto, dėl to fondaparinukso vartojimą teko laikinai nutraukti. Remiantis šiuo nekontroliuojamu tyrimu, jokių išvadų apie klinikinį veiksmingumą daryti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės fondaparinukso natrio druskos savybės buvo nustatytos matuojant antifaktoriaus Xa aktyvumą plazmoje ir pagal tai įvertinant fondaparinukso koncentraciją. Atliekant antifaktoriaus Xa aktyvumo nustatymo kalibravimą, galima naudoti tik fondaparinukšą (heparino ar MMSH tarptautiniai vienetai netinka). Fondaparinukso koncentracija išreiškiama miligramais (mg).

Absorbicija

Sušvirkštas į poodį fondaparinukas absorbuojamas greitai ir visiškai (absoliutus biologinis prieinamumas yra 100 %). Po vienkartinės 2,5 mg fondaparinukso injekcijos po oda jauniems sveikiems žmonėms didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max} vidurkis = 0.34 mg/l) atsiranda per 2 valandas, o dvigubai mažesnė koncentracija – praėjus 25 minutėms po injekcijos.

Pagyvenusių sveikų žmonių fondaparinukso farmakokinetika, jei po oda sušvirkšta 2 – 8 mg intervalo dozė, yra tiesinė. Vartojant vaisto vieną kartą per dieną, jo kiekis plazmoje nusistovi per 3-4 dienas ir tokiu atveju būna 1,3 karto didesnė C_{max} bei AUC.

Pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario persodinimo operacija, ir kurie kartą per dieną vartoja 2,5 mg fondaparinukso, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus vaisto kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (val.) – 2,8 (18 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pacientams, kuriems šlaunikaulio lūžis yra susijęs su senyvu amžiumi, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, vaisto C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

GVT ir PT sergantiems pacientams, kurie vartoja 5 mg (jei kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (jei kūno svoris 50 – 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris >100 kg) fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, vaistinio preparato buvimo organizme trukmė yra panaši ir nepriklauso nuo kūno svorio. Pacientų, kuriems buvo VTE ir kurie kartą per parą vartoja reikiamą fondaparinukso dozę, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (val.) – 2,4 (8 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). 5-asis ir 95-asis procentiliai, esant didžiausiai koncentracijai (mg/l), buvo atitinkamai 0,97 ir 1,92, o esant mažiausiai (mg/l) – 0,24 ir 0,95

Pasiskirstymas

Fondaparinukso pasiskirstymo tūris yra ribotas (7-11 litrų). *In vitro* labai daug fondaparinukso, priklausomai nuo jo koncentracijos plazmoje, selektyviai prisijungia prie antitrombino baltymo (jei koncentracija yra nuo 0,5 iki 2 mg/l, prie ATIII prisijungia atitinkamai nuo 98,6 % iki 97,0 % vaisto). Reikšmingo fondaparinukso prisijungimo prie kitų plazmos baltymų, įskaitant 4 trombocitų faktorių (PF4), nepastebėta.

Kadangi fondaparinukas su kitais plazmos baltymais (išskyrus antitrombiną) reikšmingai nesijungia, sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, dėl jų išstūmimo iš junginių su baltymais, tikriausiai nebūna.

Biotransformacija

Dar iki galo neištirtas, todėl kol kas duomenų apie fondaparinukso metabolizmą, ypač duomenų apie aktyvių jo metabolitų atsiradimą, nėra.

In vitro fondaparinukas neslopina CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4), todėl *in vivo* fondaparinukso sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP, tikriausiai nepasireiškia.

Eliminacija

Sveikiems jauniems žmonėms Arixtra pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka maždaug 17 valandų, o sveikiems pagyvenusiems žmonėms – maždaug 21 valandą. 64-67 % nepakitusio fondaparinukso šalinama per inkstus.

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija. Duomenys apie vaikus ir paauglius yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Pagyvenę pacientai. Inkstų veikla su amžiumi silpnėja, todėl senatvėje gali silpnėti fondaparinukso šalinimas. Pacientų, kuriems > 75 metai, kuriems buvo atlikta ortopedinė operacija ir kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, apskaičiuotasis plazmos klirensas buvo nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už pacientų, kuriems < 65 metų, klirensą. Tokie pat panašūs gauti gydant GVT ir PE sergančius pacientus.

Inkstų pažeidimas. Pacientų, kurių inkstai silpnai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.), kuriems buvo atlikta ortopedinė operacija ir kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, plazmos klirensas yra nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Jei pacientų inkstai vidutiniškai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.), plazmos klirensas būna mažesnis apie 2 kartus, jei inkstai labai pažeisti (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), plazmos klirensas būna maždaug 5 kartus mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali. Su klirensu susijęs galutinis pusinės eliminacijos periodas pacientams, kurių inkstai vidutiniškai pažeisti, trunka 29 valandas, o kurių inkstai labai pažeisti – 72 valandas. Panašūs rodmenys gauti gydant GVT ir PE sergančius pacientus.

Kūno svoris. didėjant kūno svoriui, didėja ir fondaparinukso plazmos klirensas (padidėjus kūno svoriui 10 kg, klirensas padidėja 9 %).

Lytis. Įvedus svorio pataisą, lyties įtakos farmakokinetikai nepastebėta.

Rasė. Ar rasė gali daryti įtaką farmakokinetikai, neištirta. Sveikų azijiečių (japonų) ir europiečių tyrimų duomenimis, farmakokinetikos nesiskiria. Panašiai, juodaodžiams pacientams ir europiečiams po ortopedinės operacijos plazmos klirenso skirtumo nepastebėta.

Kepenų pažeidimas. Pavartojus poodinę fondaparinukso dozę pacientams, kurių kepenys pažeistos vidutiniškai (*Child-Pugh* kategorija B), viso (t. y. prisijungusio ir neprijungusio) C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai iki 22 % ir 39 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Mažesnė fondaparinukso koncentracija plazmoje buvo paaiškinta sumažėjusiu prisijungimu prie ATIII ir mažesne ATIII koncentracija plazmoje pacientams, kurių kepenys pažeistos, tuo būdu sumažėja fondaparinukso inkstų klirensas. Todėl manoma, kad pacientai, kurių kepenys nedaug ar vidutiniškai pažeistos, organizme neprijungusio fondaparinukso koncentracija išlieka nepakitusi, taigi nėra būtina koreguoti vaisto dozės, atsižvelgiant į farmakokinetiką.

Fondaparinukso farmakokinetika, esant sunkiam kepenų pažeidimui, nebuvo tirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys, gauti atlikus įprastus saugumo farmakologijos ir toksinio poveikio genams tyrimus, rodo, kad vaistas specifinio pavojaus žmogui nekelia. Duomenys, gauti atlikus daug kartų vartojamos dozės toksiškumo bei toksinio poveikio dauginimuisi tyrimus, nerodo, kad preparatas keltų specifinį pavojų, tačiau tinkamos informacijos apie saugias vaistinio preparato dozes negauta, kadangi vaisto buvimo gyvūnų organizme trukmė buvo per maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis vamzdelis (1 ml) su prijungta 27 dydžio 12,7 mm ilgio adata ir užkimštas iš chlorobutilo elastomero pagamintu plunžeriniu kamščiu.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml tiekiami pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų. Yra du švirkštų tipai:

- švirkštas su rausvai raudonu stūmokliu ir automatine saugos sistema,
- švirkštas su rausvai raudonu stūmokliu ir rankine saugos sistema.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcija po oda daroma lygiai taip, kaip klasikiniu švirkštu.

Prieš vartojant parenteralinį tirpalą būtina apžiūrėti, ar jame nėra drumzlių ir ar nepakitusi jo spalva.

Vaistinio preparato švirkštimo sau pačiam instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Arixtra užpildyto švirkšto adatos apsauga buvo sukurta su saugos sistema, kuri po injekcijos saugo nuo įsidūrimo adata.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šis vaistinis preparatas vartojamas vienkartinai.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/012-014, 019

EU/1/02/206/029

EU/1/02/206/030

EU/1/02/206/034

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2007 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,8 ml) yra 10 mg fondaparinukso natrio druskos (*fondaparinuxum natriicum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas: vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis ar gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų ūmios giliųjų venų trombozės (GVT) ir ūmios plaučių embolijos (PE) gydymas (išskyrus pacientus, kurių kraujotaka nestabili, arba kuriems reikalinga trombolizė ar plaučių embolektomija).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama fondaparinukso dozė pacientams, kurių kūno svoris 50 - 100 kg, yra 7,5 mg. Ji injekuojama po oda kartą per parą. Jei paciento kūno svoris < 50 kg, rekomenduojama dozė yra 5 mg. Jei paciento kūno svoris > 100 kg, rekomenduojama dozė yra 10 mg.

Gydymas tęsiamas mažiausiai 5 paras; vaistinio preparato reikia vartoti, kol pasiekiamas reikiamas geriamųjų antikoagulantų poveikis (Tarptautinis Normalizuotas Santykis tampa 2 - 3). Būtina kaip įmanoma greičiau kartu pradėti vartoti geriamųjų antikoagulantų, paprastai per 72 valandas. Klinikinių tyrimų metu vidutinė gydymo trukmė buvo 7 paras. Klinikinių duomenų apie ilgiau nei 10 parų trukusį gydymą yra nedaug.

Specialios pacientų grupės

Pagyvenę pacientai. Tokiems pacientams dozės koreguoti nereikia. 75 metų ar vyresniems pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai, kadangi senstant inkstų funkcija blogėja (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų pažeidimas. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Patirties gydant pacientus, kurie turi viršsvorį (kūno svoris didesnis nei 100 kg) ir kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), nėra. Tokiems pacientams po pradinės 10 mg paros dozės, remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, reikia apsvarstyti paros dozės sumažinimą iki 7,5 mg (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), fondaparinuksą vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų pažeidimas. Dozavimo koreguoti nebūtina pacientams, kuriems yra nedidelis ar vidutinis kepenų pažeidimas. Jei kepenų pažeidimas sunkus, fondaparinuksą reikėtų vartoti atsargiai, nes ši pacientų grupė nebuvo tirta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija. Fondaparinukso nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 17 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Fondaparinuksas suleidžiamas giliai po oda gulinčiam pacientui. Injekcijos vieta kiekvieną kartą keičiama: švirkščinama pakaitomis į kairę arba dešinę priekinę šoninę ir kairę arba dešinę užpakalinę šoninę pilvo sienelės sritį. Kad vartojant užpildytą švirkštą nebūtų prarasta vaistinio preparato, prieš injekciją oro burbuliukų iš švirkšto išstumti nereikia. Adata į odos raukšlę, susidarančią suėmus odą nykščiu ir smiliumi, susmeigiama statmenai visa. Odos raukšlė laikoma per visą injekcijos laiką.

Dėl papildomų reikalavimų atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Reikšmingas klinikai aktyvus kraujavimas.
- Ūminis bakterinis endokarditas.
- Sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fondaparinuksas skirtas tik leisti po oda. Vaisto į raumenis vartoti negalima.

Patirties fondaparinukso gydant pacientus, kurių hemodinamika nestabili, yra nedaug, o gydant ligonius, kuriems reikalinga trombolizė, embolektomija ar filtro į tuščiąją veną įstatymas, - nėra.

Kraujavimas

Gydant pacientus, kuriems dėl įgimto ar įgyto krešėjimo sutrikimo (pvz., trombocitų kiekis < 50 000/mm³), skrandžio ir žarnų aktyvios opaligės, neseniai į smegenis išsiliejusio kraujo, neseniai atliktos galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos yra didesnis kraujavimo pavojus, bei toliau nurodytų specialių grupių pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kuriems neseniai (mažiau nei prieš 3 paras) buvo atlikta operacija, fondaparinuksą, kaip ir kitus antikoagulantus, reikia vartoti atsargiai ir tik užtikrinus, kad kraujavimas iš žaizdų sustabdytas.

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti kraujavimo atsiradimo pavojų, neturėtų būti skiriami kartu su fondaparinukso. Tokiems vaistams priklauso desirudinas, fibrinoliziniai preparatai, GP IIb/IIIa receptorių antagonistai, heparinas, heparinoidai, mažo molekulinio svorio heparinas (MMSH). Gydant VTE, sutinkamai su 4.5 skyriuje pateikta informacija, gali būti vartojamas kartu vitamino K antagonistas. Kitokių trombocitų agregaciją mažinančių vaistinių preparatų (acetilsalicilo rūgšties, dipiridamololio, sulfpirazono, tiklopidino ar klopidogrelio) ir NVNU (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo) reikėtų vartoti atsargiai. Jei minėtų vaistų vartoti kartu būtina, reikalingas nuolatinis stebėjimas.

Spinalinė / epidurinė anestezija

Jei pacientas vartoja fondaparinuksą VTE gydymui, o ne profilaktikai, chirurginio gydymo metu spinalinę / epidurinę anesteziją daryti draudžiama.

Pagyvenę pacientai. Pavojus kraujuoti pagyvenusiems žmonėms yra didesnis, nes inkstų veiklai su amžiumi susilpnėjus, fondaparinuksas lėčiau šalinamas, todėl jis organizmą veikia ilgiau. (žr. 5.2 skyrių). Jaunesniems nei 65 metai pacientams, sergantiems GVT ar PE ir gydomiems rekomenduojamomis dozėmis, kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo 3 %, 65 - 75 metų ligoniams -

4,5 %, o vyresniems nei 75 metai - 6,5 %. GVT sergantiems ir rekomenduojamomis enoksiparino dozėmis gydomiems pacientams kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo atitinkamai 2,5 %, 3,6 % ir 8,3 %, o sergantiems PE ir vartojusiems nefrakcionuotą hepariną - 5,5 %, 6,6 % ir 7,4 %. Fondaparinuksą pagyvenusiems pacientams reikėtų vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Mažas kūno svoris

Patirties fondaparinuksu gydant mažiau nei 50 kg sveriančius pacientus yra nedaug. Tokius ligonius reikia gydyti atsargiai, rekomenduojama dozė yra 5 mg (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų pažeidimas

Progresuojant inkstų pažeidimui, didėja kraujavimo pavojus. Fondaparinuksas daugiausia šalinamas pro inkstus. GVT ar PE sergantiems ir rekomenduojamomis dozėmis gydomiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo 3,0 % (34/1132); esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui jis buvo 4,4 % (32/733), vidutinio sunkumo - 6,6 % (21/318), sunkiam - 14,5 % (8/55). GVT sergantiems ir rekomenduojamomis enoksiparino dozėmis gydomiems pacientams kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo atitinkamai 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) ir 11,1 % (2/18), o sergantiems PE ir vartojusiems nefrakcionuotą hepariną - 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) bei 10,7 % (3/28).

Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), fondaparinuksą vartoti draudžiama, o jei inkstų pažeidimas vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai. Gydymas negali trukti ilgiau nei įvertinta klinikinių tyrimų metu (vidutiniškai 7 dienas) (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Patirties gydant pacientus, kurie turi viršsvorį (kūno svoris didesnis nei 100 kg) ir kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min.), nėra. Tokiems pacientams fondaparinuksą reikia vartoti atsargiai. Po pradinės 10 mg paros dozės, remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, reikia apsvaistyti paros dozės sumažinimą iki 7,5 mg (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kepenų pažeidimas

Reikėtų kruopščiai apsvaistyti, ar vartoti fondaparinuksą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas, kadangi organizme trūksta krešėjimo faktorių, todėl dažniau gali prasidėti kraujavimas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra heparino sukelta trombocitopenija

Fondaparinuksą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems anksčiau buvo HST. Ar fondaparinuksas yra veiksmingas ir saugus pacientams, sergantiems II tipo HST, nežinoma, nes formalių tyrimų neatlikta. Fondaparinuksas nesijungia prie 4 trombocitų faktoriaus, ir kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems yra II tipo heparino sukelta trombocitopenija (HST), serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaniųjų pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinuksu gydytiems pacientams.

Alergija lateksui

Užpildyto švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje yra sausos natūralios lateksinės gumos, kuri gali sukelti alerginių reakcijų lateksui jautriems asmenims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kraujavimo pavojus didėja, jei kartu su fondaparinuksu vartojama preparatų, kurie gali didinti kraujavimo pavojų. (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad geriamieji antikoagulantai (varfarinas) fondaparinukso farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinukso dozė nedarė įtakos varfarino sukeltiems TNS pokyčiams.

Trombocitų agregacijos inhibitoriai (acetilsalicilo rūgštis), NVNU (piroksikamas) ir digoksinas fondaparinukso farmakokinetikai įtakos nedaro. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinukso

dozė nedarė įtakos nei kraujavimo laikui gydymo acetilsalicilo rūgštimi ar piroksikamu metu, nei digoksino, kai plazmoje nusistovi pastovus jo kiekis, farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Apie vaisto įtaką nėštumui klinikinių duomenų nėra. Tyrimų su gyvūnais metu gauti duomenys nėra pakankami spręsti apie vaisto poveikį nėštumui, gemalo ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir naujagimio vystymuisi, kadangi vaisto buvimo organizme trukmė yra per maža. Nėščioms moterims fondaparinuksas skiriamas tik būtinu atveju.

Žindymas

Fondaparinuksas išskiriamas į žiurkės pieną, tačiau nežinoma, ar jo patenka į moters pieną. Fondaparinuksu gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Vaisto rezorbcija iš kūdikio burnos mažai tikėtina.

Vaisingumas

Duomenų apie fondaparinukso poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai kokio nors poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Vartojant fondaparinuksą, dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimo komplikacijos (įvairiose vietose, įskaitant retus kraujavimo į kaukolės vidų/smegenis ir retroperitoninį tarpą atvejus). Pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika, fondaparinuksą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Fondaparinukso saugumas nustatytas remiantis šiais duomenimis:

- 3 595 pacientų, kuriems buvo atliktos sudėtingos kojų ortopedinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientų, kurie operuoti dėl šlaunikaulio lūžio ir kurie po 1 savaitės pradinės profilaktikos toliau buvo gydomi 3 savaitės (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientų, kuriems buvo atliktos abdominalinės operacijos ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 9 dienas (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 vidaus ligomis sergančių pacientų, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika ir kurie buvo gydomi ne ilgiau kaip 14 dienų (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml ir Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo NKA ar MI be ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientų, kuriems skiriamas gydymas nuo MI su ST ŪKS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientų, kuriems gydyta venų tromboembolija ir vidutinė fondaparinukso vartojimo trukmė buvo 7 dienos (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ir Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šias nepageidaujamas reakcijas reikia vertinti atsižvelgiant į indikacijų chirurginį ar medicininį kontekstą. Nepageidujamų reiškinių pobūdis taikant ŪKS programą atitinka nepageidujamas reakcijas, registruotas taikant VTE profilaktiką.

Nepageidujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasė MedDRA	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>			žaidos infekcija po operacijos
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	anemija, pooperacinis kraujavimas, kraujavimas iš gimdos ir makšties*, atsikosėjimas krauju, hematurija, hematoma, kraujavimas iš dantenu, purpura, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas į sąnarius*, kraujavimas į akį*, kraujosruvos*	trombocitopenija, trombocitemija, trombocitų sutrikimas, krešėjimo sutrikimas	kraujavimas į retroperitoninį tarpą*, kraujavimas iš kepenų, į kaukolės vidų ar į smegenis*
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			alerginė reakcija (įskaitant labai retus pranešimus apie angioneurozinę edemą, anafilaktoidinę / anafilaksinę reakciją)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			hipokalemija, padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis (Nba) ^{1*}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		galvos skausmas	nerimas, sumišimas, svaigulys, mieguistumas, svaigimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		dusulys	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		pykinimas, vėmimas	pilvo skausmas, dispepsija, gastritas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	bilirubinemija

<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		eriteminis išbėrimas, niežėjimas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		edema, periferinė edema, skausmas, karščiavimas, krūtinės skausmas, sekrecija iš žaizdos	reakcija injekcijos vietoje, kojos skausmas, nuovargis, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą, apalpinimas, karščio pylimas, lytinių organų edema

⁽¹⁾ Nba – tai nebaltyminis azotas, kurio yra, pvz., šlapale, šlapimo rūgštyje, aminorūgštyse ir t. t.
 * Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pasireiškė vartojant didesnes dozes: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml ir 10 mg/0,8 ml.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Didesnės negu rekomenduojamos fondaparinkso dozės gali didinti kraujavimo pavojų. Fondaparinkso priešnuodžio nežinoma.

Jei prasidėjo su perdozavimu susijęs kraujavimas, reikia nutraukti Arixtra vartojimą ir nustatyti pirminę kraujavimo priežastį. Reikėtų apsvarstyti ir pradėti taikyti tinkamas pagalbos priemonės: chirurginiu būdu stabdyti kraujavimą, perpilti kraują, šviežią plazmą, taikyti plazmaferezę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai.
 ATC kodas: B01AX05

Farmakodinaminis poveikis

Fondaparinksus yra sintetinis selektyvus aktyvuoto X (Xa) faktoriaus inhibitorius. Šis vaistinis preparatas, prisijungęs prie antitrombino III (ATIII), selektyviai slopina Xa faktorių, todėl sukelia antitrombozinį poveikį. ATIII, prie kurio selektyviai prisijungia fondaparinksus, stipriau (maždaug 300 kartų) neutralizuoja natūralų Xa faktorių, todėl nutrūksta kraujo krešėjimo grandinė, vadinasi, sustoja trombino sintezė ir trombų augimas. Fondaparinksus neinaaktyvuoja trombino (aktyvuoto II faktoriaus) ir neveikia trombocitų.

Vartota gydomoji fondaparinkso dozė nedaro klinikai svarbios įtakos nei įprastų krešėjimo tyrimų rodmenims, tokiems kaip DATL (daliniam aktyvinto tromboplastino laikui), AKL (aktyvintam krešėjimo laikui), PT (protrombino laikui) /TNS plazmoje, nei kraujavimo laikui ar fibrinoliziniam aktyvumui. Vartojant didesnes dozes, vidutiniškai gali pailgėti DATL. Tačiau buvo gauta pavienių spontaninių pranešimų apie pailgėjusį DATL. Sąveikos tyrimuose vartota 10 mg fondaparinkso dozė nedarė žymios įtakos varfarino antikoaguliaciniam poveikiui.

Fondaparinkso kryžminės reakcijos su pacientų, kuriems heparinas sukėlė trombocitopeniją, serumu paprastai nebūna. Gauta pavienių spontaninių pranešimų, kad HST pasireiškė fondaparinksu gydytiems pacientams.

Klinikiniai tyrimai

Klinikiniais tyrimais, kurių metu fondaparinuksu buvo gydomi venų tromboembolija (VTE) sergantys pacientai, siekta įrodyti, kad fondaparinuksas yra efektyvus gydant giliųjų venų trombozę (GVT) bei plaučių emboliją (PE). Kontroliuojamuose I bei II fazės tyrimuose dalyvavo daugiau kaip 4 874 pacientų.

Giliųjų venų trombozės gydymas

Dvigubu aklu metodu atliktame klinikiniame tyrime dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti patvirtinta ūmia simptomine GVT sergantys pacientai, kurie vartojo 5 mg (kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (kūno svoris ≥ 50, ≤ 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris > 100 kg) fondaparinukso dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą arba 1 mg/kg kūno svorio natrio enoksiparino dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą. Viso gydyti 2192 pacientai; abiejose grupėse gydymas truko 5 – 26 (vidutiniškai 7) dienas. Abiejų grupių pacientai vartojo vitamino K antagonistų. Šie vaistiniai preparatai paprastai būdavo pradedami vartoti per 72 valandas nuo tiriamojo preparato skyrimo pradžios; gydymas truko 90 (± 7) dienų, dozę nuolat koreguojant, kad TNS būtų 2 – 3. Efektyvumas buvo nustatomas vertinant, kiek patvirtintų simptominių pasikartojančių mirtimi pasibaigusių arba ne VTE stebėta per 97 dienas. Nustatyta, kad fondaparinukso efektyvumas buvo ne blogesnis, palyginti su enoksiparinu (VTE dažnis atitinkamai 3,9 % ir 4,1 %).

Reikšmingas kraujavimas gydymo pradžioje pastebėtas 1,1 % pacientų, vartojusių fondaparinukso, palyginti su 1,2 % pacientų, gydytų enoksiparinu.

Plaučių embolijos gydymas

Atvirame klinikiniame tyrime dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti ūmia simptomine PT sergantys pacientai. Diagnozė buvo patvirtinta atlikus objektyvius tyrimus: plaučių skenavimą, angiografiją ar spiralinę kompiuterinę tomografiją. Pacientai, kuriems buvo reikalinga trombolizė, embolektomija ar filtro į tuščiąją veną įstatymas, į tyrimą neįtraukti. Atsitiktiniu būdu parinkti ligoniai atrankos fazės metu galėjo būti vartoję nefrakcionuotą hepariną, tačiau pacientai, kurie ilgiau nei 24 valandas vartojo gydomąsias antikoagulantų dozes ar sirgo nekontroliuojama hipertenzija, į tyrimą neįtraukti. Tyrime dalyvavę ligoniai vartojo 5 mg (kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (kūno svoris ≥ 50, ≤ 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris > 100 kg) fondaparinukso dozę, ją injekuojant po oda kartą per parą arba nefrakcionuotą hepariną, pradžioje į veną sušvirkšdiant 5000 TV, vėliau vaistinių preparatą leidžiant į veną nuolatines infuzijos būdu, dozę koreguojant, kad DATL pailgėtų 2 – 3 kartus. Viso gydyti 2184 pacientai; abiejose grupėse gydymas truko 5 – 26 (vidutiniškai 7) dienas. Abiejų grupių pacientai vartojo vitamino K antagonistų. Šie vaistiniai preparatai paprastai būdavo pradedami vartoti per 72 valandas nuo tiriamojo preparato skyrimo pradžios; gydymas truko 90 (± 7) dienų, dozę nuolat koreguojant, kad TNS būtų 2 – 3. Efektyvumas buvo nustatomas vertinant, kiek patvirtintų simptominių pasikartojančių mirtimi pasibaigusių arba ne VTE stebėta per 97 dienas. Nustatyta, kad fondaparinukso efektyvumas buvo ne blogesnis, palyginti su nefrakcionuotu heparinu (VTE dažnis atitinkamai 3,8 % ir 5,0 %).

Reikšmingas kraujavimas gydymo pradžioje pastebėtas 1,3 % pacientų, vartojusių fondaparinukso, palyginti su 1,1 % pacientų, gydytų nefrakcionuotu heparinu.

Bandomasis fondaparinukso dozės nustatymo ir farmakokinetikos vaikų ir paauglių, kuriems diagnozuota giliųjų venų trombozė, organizme tyrimas

Atviro tyrimo metu 24 vaikams ir paaugliams (n = 10 nuo 1 iki ≤ 5 metų, 8-20 kg kūno masės, n = 7 nuo 6 iki ≤ 12 metų, 17-47 kg kūno svorio ir n = 7 nuo 13 iki ≤ 18 metų, 47-130 kg kūno masės), kuriems prieš pradėdami tyrimą buvo diagnozuota venų trombozė, buvo skirtas vartoti fondaparinuksas. Dauguma pacientų buvo ispanai (67 %) ir 58 % pacientų buvo vyriškos lyties. Buvo vartota pradinė 0,1 mg/kg fondaparinukso dozė po oda vieną kartą per parą, dozavimas buvo koreguotas, kad po 4 valandų būtų pasiekta didžiausia 0,5-1 mg/l fondaparinukso natrio druskos koncentracija. Vidutinė gydymo trukmė šio tyrimo metu buvo 3,5 paros. Daugumos pacientų (88 %) organizme 4-tą valandą po pirmosios fondaparinukso dozės suleidimo buvo pasiektos numatytosios fondaparinukso koncentracijos. Du pacientai pranešė apie kraujavimą tyrimo metu. Vienam pasireiškė hipertenzinė encefalopatija, susijusi su intrakranijiniu kraujavimu 5-tą gydymo parą, dėl to

fondaparinukso vartojimą teko nutraukti. Kitam pacientui 5-tą gydymo parą pasireiškė nedidelis kraujavimas iš virškinimo trakto, dėl to fondaparinukso vartojimą teko laikinai nutraukti. Remiantis šiuo nekontroliuojamu tyrimu, jokių išvadų apie klinikinį veiksmingumą daryti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės fondaparinukso natrio druskos savybės buvo nustatytos matuojant antifaktoriaus Xa aktyvumą plazmoje ir pagal tai įvertinant fondaparinukso koncentraciją. Atliekant antifaktoriaus Xa aktyvumo nustatymo kalibravimą, galima naudoti tik fondaparinukšą (heparino ar MMSH tarptautiniai vienetai netinka). Fondaparinukso koncentracija išreiškiama miligramais (mg).

Absorbicija

Sušvirkštas į poodį fondaparinukšas absorbuojamas greitai ir visiškai (absolūtus biologinis prieinamumas yra 100 %). Po vienkartinės 2,5 mg fondaparinukso injekcijos po oda jauniems sveikiems žmonėms didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max} vidurkis = 0.34 mg/l) atsiranda per 2 valandas, o dvigubai mažesnė koncentracija – praėjus 25 minutėms po injekcijos.

Pagyvenusių sveikų žmonių fondaparinukso farmakokinetika, jei po oda sušvirkšta 2 – 8 mg intervalo dozė, yra tiesinė. Vartojant vaisto vieną kartą per dieną, jo kiekis plazmoje nusistovi per 3-4 dienas ir tokiu atveju būna 1,3 karto didesnė C_{max} bei AUC.

Pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario persodinimo operacija, ir kurie kartą per dieną vartoja 2,5 mg fondaparinukso, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus vaisto kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (val.) – 2,8 (18 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Pacientams, kuriems šlaunikaulio lūžis yra susijęs su senyvu amžiumi, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, vaisto C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

GVT ir PT sergantiems pacientams, kurie vartoja 5 mg (jei kūno svoris < 50 kg), 7,5 mg (jei kūno svoris 50 – 100 kg) ar 10 mg (kūno svoris >100 kg) fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, vaistinio preparato buvimo organizme trukmė yra panaši ir nepriklauso nuo kūno svorio. Pacientų, kuriems buvo VTE ir kurie kartą per parą vartoja reikiamą fondaparinukso dozę, vidutiniai (CV %) farmakokinetikos rodmenys, kai plazmoje yra nusistovėjęs pastovus fondaparinukso kiekis, yra tokie: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (val.) – 2,4 (8 %) ir C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). 5-asis ir 95-asis procentiliai, esant didžiausiai koncentracijai (mg/l), buvo atitinkamai 0,97 ir 1,92, o esant mažiausiai (mg/l) – 0,24 ir 0,95.

Pasiskirstymas

Fondaparinukso pasiskirstymo tūris yra ribotas (7-11 litrų). *In vitro* labai daug fondaparinukso, priklausomai nuo jo koncentracijos plazmoje, selektyviai prisijungia prie antitrombino baltymo (jei koncentracija yra nuo 0,5 iki 2 mg/l, prie ATIII prisijungia atitinkamai nuo 98,6 % iki 97,0 % vaisto). Reikšmingo fondaparinukso prisijungimo prie kitų plazmos baltymų, įskaitant 4 trombocitų faktorių (PF4), nepastebėta.

Kadangi fondaparinukšas su kitais plazmos baltymais (išskyrus antitrombiną) reikšmingai nesijungia, sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais, dėl jų išstūmimo iš junginių su baltymais, tikriausiai nebūna.

Biotransformacija

Dar iki galo neištirtas, todėl kol kas duomenų apie fondaparinukso metabolizmą, ypač duomenų apie aktyvių jo metabolitų atsiradimą, nėra.

In vitro fondaparinukšas neslopina CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4), todėl *in vivo* fondaparinukso sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP, tikriausiai nepasireiškia.

Eliminacija

Sveikiems jauniems žmonėms Arixtra pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka maždaug 17 valandų, o sveikiems pagyvenusiems žmonėms – maždaug 21 valandą. 64-67 % nepakitusio fondaparinukso šalinama per inkstus.

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija. Duomenys apie vaikus ir paauglius yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Pagyvenę pacientai. Inkstų veikla su amžiumi silpnėja, todėl senatvėje gali silpnėti fondaparinukso šalinimas. Pacientų, kuriems > 75 metai, kuriems buvo atlikta ortopedinė operacija ir kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, apskaičiuotasis plazmos klirensas buvo nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už pacientų, kuriems < 65 metų, klirensą. Tokie pat panašūs gauti gydant GVT ir PE sergančius pacientus.

Inkstų pažeidimas. Pacientų, kurių inkstai silpnai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 50 iki 80 ml/min.), kuriems buvo atlikta ortopedinė operacija ir kurie vartojo 2,5 mg fondaparinukso dozę vieną kartą per parą, plazmos klirensas yra nuo 1,2 iki 1,4 karto mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min.). Jei pacientų inkstai vidutiniškai pažeisti (kreatinino klirensas nuo 30 iki 50 ml/min.), plazmos klirensas būna mažesnis apie 2 kartus, jei inkstai labai pažeisti (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), plazmos klirensas būna maždaug 5 kartus mažesnis už plazmos klirensą pacientų, kurių inkstų veikla normali. Su klirensu susijęs galutinis pusinės eliminacijos periodas pacientams, kurių inkstai vidutiniškai pažeisti, trunka 29 valandas, o kurių inkstai labai pažeisti – 72 valandas. Panašūs rodmenys gauti gydant GVT ir PE sergančius pacientus.

Kūno svoris. didėjant kūno svoriui, didėja ir fondaparinukso plazmos klirensas (padidėjus kūno svoriui 10 kg, klirensas padidėja 9 %).

Lytis. Įvedus svorio pataisą, lyties įtakos farmakokinetikai nepastebėta.

Rasė. Ar rasė gali daryti įtaką farmakokinetikai, neištirta. Sveikų azijiečių (japonų) ir europiečių tyrimų duomenimis, farmakokinetikos nesiskiria. Panašiai, juodaodžiams pacientams ir europiečiams po ortopedinės operacijos plazmos klirensas skirtumo nepastebėta.

Kepenų pažeidimas. Pavartojus poodinę fondaparinukso dozę pacientams, kurių kepenys pažeistos vidutiniškai (*Child-Pugh* kategorija B), viso (t. y. prisijungusio ir neprijungusio) C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai iki 22 % ir 39 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Mažesnė fondaparinukso koncentracija plazmoje buvo paaiškinta sumažėjusiu prisijungimu prie ATIII ir mažesne ATIII koncentracija plazmoje pacientams, kurių kepenys pažeistos, tuo būdu sumažėja fondaparinukso inkstų klirensas. Todėl manoma, kad pacientų, kurių kepenys nedaug ar vidutiniškai pažeistos, organizme neprijungusio fondaparinukso koncentracija išlieka nepakitusi, taigi nėra būtina koreguoti vaisto dozės, atsižvelgiant į farmakokinetiką.

Fondaparinukso farmakokinetika, esant sunkiam kepenų pažeidimui, nebuvo tirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys, gauti atlikus įprastus saugumo farmakologijos ir toksinio poveikio genams tyrimus, rodo, kad vaistas specifinio pavojaus žmogui nekelia. Duomenys, gauti atlikus daug kartų vartojamos dozės toksiškumo bei toksinio poveikio dauginimuisi tyrimus, nerodo, kad preparatas keltų specifinį pavojų, tačiau tinkamos informacijos apie saugias vaistinio preparato dozes negauta, kadangi vaisto buvimo gyvūnų organizme trukmė buvo per maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis vamzdelis (1 ml) su prijungta 27 dydžio 12,7 mm ilgio adata ir užkimštas iš chlorobutilo elastomero pagamintu plunžeriniu kamščiu.

Arixtra 10 mg/0,8 ml tiekiami pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų. Yra du švirkštų tipai:

- švirkštas su violetiniu stūmokliu ir automatine saugos sistema,
- švirkštas su violetiniu stūmokliu ir rankine saugos sistema.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcija po oda daroma lygiai taip, kaip klasikiniu švirkštu.

Prieš vartojant parenteralinį tirpalą būtina apžiūrėti, ar jame nėra drumzlių ir ar nepakitusi jo spalva.

Vaistinio preparato švirkštimo sau pačiam instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Arixtra užpildyto švirkšto adatos apsauga buvo sukurta su saugos sistema, kuri po injekcijos saugo nuo įsidūrimo adata.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šis vaistinis preparatas vartojamas vienkartinai.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/015-017, 020

EU/1/02/206/031

EU/1/02/206/032

EU/1/02/206/035

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2007 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APIRBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APIRBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (0,3 ml) yra 1,5 mg fondaparinuxo natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos apsauginiame gaubtelyje yra latekso. Gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-IAI)

EU/1/02/206/005 – 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/006 – 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/007 – 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/008 – 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema

EU/1/02/206/024 – 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/025 – 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/026 – 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

arixtra 1,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum Na

s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 2,5 mg fondaparinuxo natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda arba į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos apsauginiame gaubtelyje yra latekso. Gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/001 – 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/002 – 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/003 – 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/004 – 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema

EU/1/02/206/021 – 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/022 – 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/023 – 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

arixtra 2,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum Na

s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (0,4 ml) yra 5 mg fondaparinuxo natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Adatos apsauginiame gaubtelyje yra latekso. Gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/009 – 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/010 – 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/011 – 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/018 – 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema

EU/1/02/206/027 – 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/028 – 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/033 – 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

arixtra 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum Na

s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum natrium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (0,6 ml) yra 7,5 mg fondaparinuxo natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Kūno svoris 50-100 kg

Adatos apsauginiame gaubtelyje yra latekso. Gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/206/012 – 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/013 – 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/014 – 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/019 – 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema

EU/1/02/206/029 – 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/030 – 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/034 – 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

arixtra 7,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum Na
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum natricum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (0,8 ml) yra 10 mg fondaparinuxo natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkšti su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 7 užpildyti švirkšti su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema.

Injekcinis tirpalas, 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.
Injekcinis tirpalas, 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Kūno svoris didesnis nei 100 kg

Adatos apsauginiame gaubtelyje yra latekso. Gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-IAI)

EU/1/02/206/015 – 2 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/016 – 7 užpildyti švirkštai su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/017 – 10 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema
EU/1/02/206/020 – 20 užpildytų švirkštų su automatine saugos sistema

EU/1/02/206/031 – 2 užpildyti švirkštai su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/032 – 10 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema
EU/1/02/206/035 – 20 užpildytų švirkštų su rankine saugos sistema

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

arixtra 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
fondaparinuxum Na

s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcinis tirpalas
fondaparinukso natrio druska (*fondaparinuxum natriicum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

- 1. Kas yra Arixtra ir kam jis vartojamas**
- 2. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra**
- 3. Kaip vartoti Arixtra**
- 4. Galimas šalutinis poveikis**
- 5. Kaip laikyti Arixtra**
- 6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

1. Kas yra Arixtra ir kam jis vartojamas

Arixtra yra vaistas, kuris padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių atsiradimo kraujagyslėse (preparatas nuo kraujo krešėjimo).

Arixtra sudėtyje yra sintetinė medžiaga, kuri vadinama fondaparinukso natrio druska. Ji stabdo Xa krešėjimo faktoriaus veiklą kraujyje ir taip apsaugo nuo nepageidaujamo kraujo krešulių (trombozės) susiformavimo kraujagyslėse.

Arixtra yra vartojama

- siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo kojų ar plaučių kraujagyslėse po ortopedinės (pvz., klubo ar kelio) arba pilvo operacijos;
- siekiant išvengti krešulių susidarymo, jei dėl ūminės ligos judrumas yra ar neseniai buvo apribotas;
- kraujo krešuliams kraujagyslėse, kurios yra arti kojų odos paviršiaus, tirpinti (*paviršinių venų trombozei* gydyti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra

Arixtra vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** fondaparinukso natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
 - **jei labai kraujuojama;**
 - **jei sergama bakterijų sukelta širdies liga;**
 - **jei sergama labai sunkia inkstų liga.**
- **Pasakykite savo gydytojui, jei manote, kad kuris nors iš išvardytų teiginių Jums tinka. Jei taip, Jums negalima vartoti Arixtra.**

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Arixtra: **jei anksčiau gydymo heparinu ar į hepariną panašiais vaistais metu sumažėjo trombocitų skaičius (heparino sukelta trombocitopenija);**
 - **jeigu Jums yra didesnė nekontroliuojamo kraujavimo (hemoragijos) rizika dėl:**
 - skrandžio opos,
 - krešėjimo sutrikimo,
 - neseniai buvusio kraujavimo į kaukolės ertmę (intrakranijinio kraujavimo),
 - neseniai buvusios galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos;
 - jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga;
 - jeigu Jūs sergate inkstų liga;
 - jeigu Jums yra 75 ar daugiau metų;
 - jeigu Jūsų svoris mažesnis negu 50 kg.
- Pasakykite savo gydytojui, jei kuris nors iš išvardytų teiginių Jums tinka.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų ir jaunesnių negu 17 metų paauglių gydymas Arixtra netirtas.

Kiti vaistai ir Arixtra

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant vaistus, kuriuos pirkote be recepto. Kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Arixtra poveikiui, taip pat ir Arixtra gali pakeisti kitų vaistų veikimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėščioms moterims Arixtra skiriamas tik būtinu atveju. Arixtra gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Jeigu Jūs esate **nėščia, žindote kūdikį**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Arixtra sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 23 mg natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Arixtra švirkšto sudėtyje yra latekso

Švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje yra lateksinės gumos, kuri gali sukelti sunkių alerginių reakcijų žmonėms, kurie yra jautrūs lateksui.

➔ **pasakykite gydytojui**, jeigu esate alergiški lateksui, prieš pradėdami gydymą Arixtra.

3. Kaip vartoti Arixtra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 2,5 mg vieną kartą per parą, suleidžiama kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.

Jei Jūs sergate inkstų liga, dozė gali būti sumažinta iki 1,5 mg kartą per parą.

Kaip vartojamas Arixtra

- Arixtra švirkščinama po oda į apatinės pilvo srities odos raukšlę. Švirkštai yra iš karto užpildyti Jums reikiama doze. Yra skirtingi švirkštai 2,5 mg ir 1,5 mg dozėmis. **Nuoseklią vartojimo instrukciją žiūrėkite kitoje lapelio pusėje.**
- Arixtra **negalima** švirkšti į raumenis.

Kiek laiko Arixtra turėtų būti vartojamas?

Gydyti Arixtra reikia visą gydytojo nurodytą laiką, kadangi vaistas apsaugo nuo pavojingos būklės atsiradimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Arixtra dozę?

Kadangi galimas dažnesnis kraujavimas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Arixtra

- **Susileiskite dozę iškart, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**
- **Jei kyla abejonių kaip elgtis, reikia kreiptis į gydytoją arba vaistininką.**

Nenutraukite Arixtra vartojimo be gydytojo nurodymo

Jei Jūs nutrauksite gydymą anksčiau, negu nurodė gydytojas, kojų ar plaučių venose dažniau gali atsirasti kraujo krešulių. **Prieš nutraukiant reikia pasitarti su gydytoju arba vaistininku.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Būklės, į kurias turite atkreipti dėmesį

Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija). Žmonėms, vartojantiems Arixtra, toks poveikis pasireiškia labai retai (rečiau kaip 1 iš 10 000). Požymiai yra:

- patinimas, kartais veido ar burnos (*angioneurozinė edema*), kuris sukelia rijimo ir kvėpavimo pasunkėjimą;
- ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas (*kolapsas*).

➔ **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė tokie simptomai. Nutraukite Arixtra vartojimą.**

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**, gydomų Arixtra.

- **kraujavimas** (pavyzdžiui, iš operacinės žaizdos, iš skrandžio opos, iš nosies, iš dantenų, kraujas šlapime, atsikosėjimas krauju, kraujavimas į akį, kraujavimas į sąnarių ertmes, vidinis kraujavimas į gimdą);
- **lokalizuotas kraujo kaupimasis** (bet kokiam organe / organizmo audinyje);
- **anemija** (raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) skaičiaus sumažėjimas);
- **kraujosruvos.**

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**, gydomų Arixtra.

- patinimas (*edema*);
- bloga savijauta (*pykinimas ar vėmimas*);
- galvos skausmas;
- skausmas;
- skausmas krūtinėje;
- oro trūkumas;
- išbėrimas arba odos niežėjimas;
- išskyros iš žaizdos po operacijos;
- karščiavimas;
- trombocitų (kraujo ląstelių, kurios būtinos tam, kad sukreštų kraujas) kiekio sumažėjimas ar padidėjimas;
- kai kurių kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų**, gydomų Arixtra.

- alerginė reakcija (įskaitant niežėjimą, patinimą, išbėrimą);

- vidinis kraujavimas į smegenis, kepenis ar pilvą;
- nerimas arba sumišimas;
- apalpimas arba svaigulys, žemas kraujo spaudimas;
- mieguistumas ar nuovargis;
- karščio pylimas;
- kosulys;
- kojų ar skrandžio skausmai;
- viduriavimas arba vidurių užkietėjimas;
- virškinimo sutrikimas;
- skausmas ir patinimas injekcijos vietoje;
- žaizdos infekcija;
- bilirubino (kepenyse gaminama medžiaga) kiekio padidėjimas kraujyje;
- padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis kraujyje;
- kalio lygio sumažėjimas kraujyje;
- skausmas viršutinėje pilvo dalyje arba rėmuo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arixtra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
- Arixtra nebūtina laikyti šaldytuve.

Arixtra vartoti negalima

- ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus;
- jeigu pastebėjote, kad tirpale yra nuosėdų ar pakito tirpalo spalva;
- pastebėjus švirkšto pažeidimą;
- atidarius švirkštą ir tuoj pat jo nepanaudojus.

Panaudotų švirkštų tvarkymas

Vaistų ir švirkštų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arixtra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fondaparinkso natrio druska. Viename užpildytame švirkšte (0,3 ml) yra 1,5 mg fondaparinkso natrio druskos.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koregavimui) (žr. 2 skyrių).

Arixtra sudėtyje nėra gyvūninės kilmės medžiagų.

Arixtra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Arixtra yra skaidrus ir bespalvis injekcinis tirpalas. Jis tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštais su įmontuota saugos sistema, kuri po injekcijos padeda apsisaugoti nuo įsidūrimo adata. Arixtra tiekiamas pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų (gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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
Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

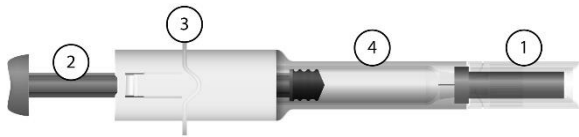
Švirkšto saugumo tipai

Yra dviejų saugumo tipų švirkštai, skirti Arixtra injekcijoms ir sukurti taip, kad po injekcijos apsaugotų Jus nuo įsidūrimo adata. Vieno tipo švirkštuose yra **automatinė** adatos saugos sistema, kito – **rankinė** adatos saugos sistema.

Švirkštų dalys

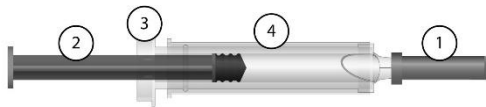
- ① Adatos apsauga
- ② Stūmoklis
- ③ Pirštų laikiklis
- ④ Apsauginė mova

1 paveikslas. Švirkštas su **automatine** adatos saugos sistema.

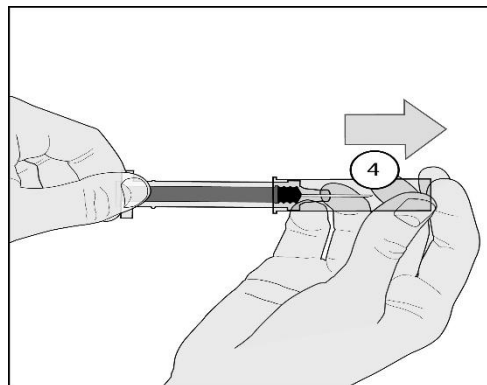


Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema

2 paveikslas. Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema



3 paveikslas. Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema. Rodoma, kaip apsauginė mova uždedama ant adatos **PO NAUDOJIMO**.



NUOSEKLŪS NURODYMAI, KAIP VARTOTI ARIXTRA

Vartojimo taisyklės

Šie nurodymai tinka naudojant abiejų tipų švirkštus (su automatine ir rankine adatos saugos sistema). Vietos, kur švirkštų naudojimo instrukcijos skiriasi, yra aiškiai parodytos.

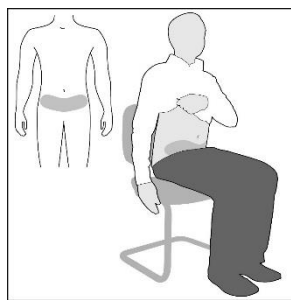
1. **Kruopščiai nusiplaukite rankas** su muilu bei vandeniu ir nusausinkite jas rankšluosčiu..
2. **Išimkite švirkštą iš kartoninės dėžutės ir patikrinkite, ar:**
 - nesibaigė tinkamumo laikas;
 - tirpalas skaidrus, bespalvis ir be krislelių;
 - švirkštas neatidarytas ir nepažeistas.

3. Patogiai atsisėskite arba atsigulkite.

Pasirinkite vietą apatinėje pilvo dalyje, mažiausiai 5 cm žemiau bambos (A paveikslas).

Keiskite kairiąją ir dešiniąją apatinės pilvo dalies puses kiekvienos injekcijos metu. Tai padės sumažinti nemalonius pojūčius injekcijos vietoje.

Jei injekuoti apatinėje pilvo dalyje neįmanoma, pasitarkite su savo slaugytoju ar gydytoju.



A paveikslas

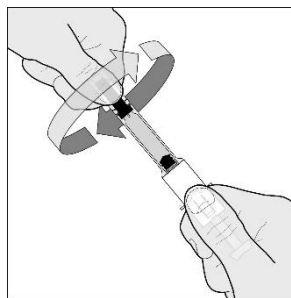
4. Nuvalykite injekcijos vietą spiritu sudrėkintu vatos tamponu.

5. Pašalinkite adatos apsaugą iš pradžių ją pasukdami (B1 paveikslas), po to nutraukdami tiesia linija nuo švirkšto korpuso (B2 paveikslas).

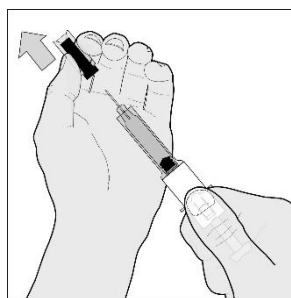
Išmeskite adatos apsaugą.

Svarbu

- Prieš injekciją **nelieskite adatos** ir neleiskite jai paliesti jokio paviršiaus.
- Normalu, jei šiame švirkšte pastebėsite mažą oro burbuliuką. **Nebandykite pašalinti šio oro burbulo prieš injekuodami** – jei bandysite tai daryti, galite netekti dalies vaisto.

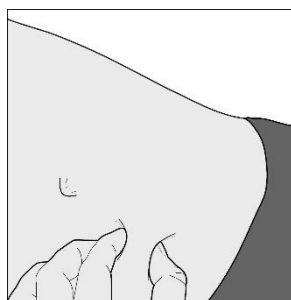


B1 paveikslas



B2 paveikslas

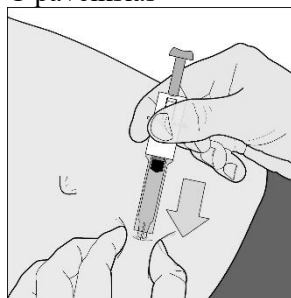
6. Švelniai sužnybkite nuvalytą odą, kad susidarytų raukšlė. Laikykite raukšlę nykščiu ir smiliumi visos injekcijos metu (C paveikslas).



C paveikslas

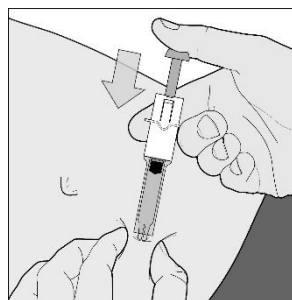
7. Tvirtai laikykite švirkštą pirštais.

Reikiamu kampu suleiskite visą adatą į odos raukšlę (D paveikslas).



D paveikslas

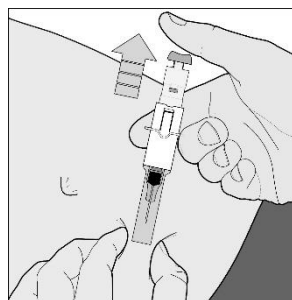
8. Suleiskite VISĄ švirkšto turinį nuspausdami stūmoklį kiek įmanoma giliau (E paveikslas).



E paveikslas

Švirkštas su automatine sistema

9. Atleiskite stūmoklį, ir adata automatiškai išsitrauks iš odos ir sugrįš į apsaugos rankovę, kur liks nuolatos uždaryta (F paveikslas).



F paveikslas

Švirkštas su rankine sistema

9. Po injekcijos laikykite švirkštą vienoje rankoje, spausdami apsauginę movą, kitos rankos pirštais suspauskite laikiklį ir stipriai patraukite atgal. Taip atlaisvinsite movą. Traukite movą švirkštu į priekį, kol ji įsitvirtins virš adatos. Tai pavaizduota šių nurodymų pradžioje, 3 paveiksle.

Panaudoto švirkšto negalima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Išmeskite švirkštą laikydamiesi gydytojo ar vaistininko nurodymų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcinis tirpalas
fondaparinukso natrio druska (*fondaparinuxum natriicum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

- 1. Kas yra Arixtra ir kam jis vartojamas**
- 2. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra**
- 3. Kaip vartoti Arixtra**
- 4. Galimas šalutinis poveikis**
- 5. Kaip laikyti Arixtra**
- 6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

1. Kas yra Arixtra ir kam jis vartojamas

Arixtra yra vaistas, kuris padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių atsiradimo kraujagyslėse (preparatas nuo kraujo krešėjimo).

Arixtra sudėtyje yra sintetinė medžiaga, kuri vadinama fondaparinukso natrio druska. Ji stabdo Xa krešėjimo faktoriaus veiklą kraujyje ir taip apsaugo nuo nepageidaujamo kraujo krešulių (trombozės) susiformavimo kraujagyslėse.

Arixtra yra vartojama

- siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo kojų ar plaučių kraujagyslėse po ortopedinės klubo, kelio ar pilvo operacijos;
- siekiant išvengti krešulių susidarymo, jei dėl ūminės ligos judrumas yra ar neseniai buvo apribotas;
- gydyti tam tikroms širdies priepuolio rūšims ir sunkiai krūtinės anginai (kai skausmas yra atsiradęs dėl susiaurėjusių širdį maitinančių kraujagyslių).
- kraujo krešuliams kraujagyslėse, kurios yra arti kojų odos paviršiaus, tirpinti (*paviršinių venų trombozei* gydyti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra

Arixtra vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** fondaparinukso natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jei labai kraujuojama;**
- **jei sergama bakterijų sukelta širdies liga;**
- **jei sergama labai sunkia inkstų liga.**

→ **Pasakykite savo gydytojui**, jei manote, kad kuris nors iš išvardytų teiginių Jums tinka. Jei taip, Jums **negalima** vartoti Arixtra.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Arixtra:

- jei anksčiau gydymo heparinu ar į hepariną panašiais vaistais metu sumažėjo trombocitų skaičius (heparino sukelta trombocitopenija);
- jeigu Jums yra didesnė nekontroliuojamo kraujavimo (*hemoragijos*) rizika dėl:
 - skrandžio opos,
 - krešėjimo sutrikimo,
 - neseniai buvusio kraujavimo į smegenis (*intrakranijinio kraujavimo*),
 - neseniai buvusios galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos;
- jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs sergate inkstų liga;
- jeigu Jums yra 75 ar daugiau metų;
- jeigu Jūsų svoris mažesnis negu 50 kg.

→ Pasakykite savo gydytojui, jei kuris nors iš išvardytų teiginių Jums tinka.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų ir jaunesnių negu 17 metų paauglių gydymas Arixtra netirtas.

Kiti vaistai ir Arixtra

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant vaistus, kuriuos pirkote be recepto. Kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Arixtra poveikiui, taip pat ir Arixtra gali pakeisti kitų vaistų veikimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėščioms moterims Arixtra skiriamas tik būtinu atveju. Arixtra gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Jei Jūs esate **nėščia, žindote kūdikį**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Arixtra sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 23 mg natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Arixtra švirkšto sudėtyje gali būti latekso

Švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje gali būti lateksinės gumos, kuri gali sukelti sunkių alerginių reakcijų žmonėms, kurie yra jautrūs lateksui.

→ pasakykite gydytojui, jeigu esate alergiški lateksui, prieš pradėdami gydymą Arixtra.

3. Kaip vartoti Arixtra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 2,5 mg vieną kartą per parą, suliečiama kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.

Jei Jūs sergate inkstų liga, dozė gali būti sumažinta iki 1,5 mg kartą per parą.

Kaip vartojamas Arixtra

- Arixtra švirkščinama po oda į apatinės pilvo srities odos raukšlę. Švirkštai yra iš karto užpildyti Jums reikiama doze. Yra skirtingi švirkštai 2,5 mg ir 1,5 mg dozėmis. **Nuoseklią vartojimo instrukciją žiūrėkite kitoje lapelio pusėje.** Kai kuriems širdies priepuoliams gydyti pirmąją vaisto dozę medikai gali skirti į veną (*intraveniškai*).
- Arixtra **negalima** švirkšti į raumenis.

Kiek laiko Arixtra turėtų būti vartojamas?

Gydyti Arixtra reikia visą gydytojo nurodytą laiką, kadangi vaistas apsaugo nuo pavojingos būklės atsiradimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Arixtra dozę?

Kadangi galimas dažnesnis kraujavimas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Arixtra

- **Susileiskite dozę iškart, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**
- **Jei kyla abejonių kaip elgtis, reikia kreiptis į gydytoją arba vaistininką.**

Nenutraukite Arixtra vartojimo be gydytojo nurodymo

Jei Jūs nutrauksite gydymą anksčiau, negu nurodė gydytojas, kojų ar plaučių venose dažniau gali atsirasti kraujo krešulių. **Prieš nutraukiant reikia pasitarti su gydytoju arba vaistininku.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Būklės, į kurias turite atkreipti dėmesį

Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija). Žmonėms, vartojantiems Arixtra, toks poveikis pasireiškia labai retai (rečiau kaip 1 iš 10 000). Požymiai yra:

- patinimas, kartais veido ar burnos (*angioneurozinė edema*), kuris sukelia rijimo ir kvėpavimo pasunkėjimą;
- ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas (*kolapsas*).

➔ **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė tokie simptomai. Nutraukite Arixtra vartojimą.**

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**, gydomų Arixtra.

- **kraujavimas** (pavyzdžiui, iš operacinės žaizdos, iš skrandžio opos, iš nosies, iš dantenų, kraujas šlapime, atsikosėjimas krauju, kraujavimas į akį, kraujavimas į sąnarių ertmes, vidinis kraujavimas į gimdą);
- **lokalizuotas kraujo kaupimasis** (bet kokiam organe / organizmo audinyje);
- **anemija** (raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas);
- **kraujosruvos.**

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**, gydomų Arixtra.

- patinimas (*edema*);
- bloga savijauta (*pykinimas ar vėmimas*);
- galvos skausmas;
- skausmas;
- skausmas krūtinėje;
- oro trūkumas;
- išbėrimas arba odos niežėjimas;
- išskyros iš žaizdos po operacijos;
- karščiavimas;
- trombocitų (kraujo ląstelių, kurios būtinos tam, kad sukreštų kraujas) kiekio sumažėjimas ar padidėjimas;
- kai kurių kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų**, gydomų Arixtra.

- alerginė reakcija (įskaitant niežėjimą, patinimą, išbėrimą);
- vidinis kraujavimas į smegenis, kepenis ar pilvą;
- nerimas arba sumišimas;
- apalpinimas arba svaigulys, žemas kraujo spaudimas;
- mieguistumas ar nuovargis;
- karščio pylimas;
- kosulys;
- kojų ar skrandžio skausmai;
- viduriavimas arba vidurių užkietėjimas;
- virškinimo sutrikimas;
- skausmas ir patinimas injekcijos vietoje;
- žaizdos infekcija;
- bilirubino (kepenyse gaminama medžiaga) kiekio padidėjimas kraujyje;
- padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis kraujyje;
- kalio lygio sumažėjimas kraujyje;
- skausmas viršutinėje pilvo dalyje arba rėmuo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arixtra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
- Arixtra nebūtina laikyti šaldytuve.

Arixtra vartoti negalima

- ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus;
- jeigu pastebėjote, kad tirpale yra nuosėdų ar pakito tirpalo spalva;
- pastebėjus švirkšto pažeidimą;
- atidarius švirkštą ir tuoj pat jo nepanaudojus.

Panaudotų švirkštų tvarkymas

Vaistų ir švirkštų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arixtra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fondaparinukso natriis. Viename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 2,5 mg fondaparinukso natrio druskos.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koregavimui) (žr. 2 skyrių).

Arixtra sudėtyje nėra gyvūninės kilmės medžiagų.

Arixtra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Arixtra yra skaidrus ir bespalvis injekcinis tirpalas. Jis tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštais su įmontuota saugos sistema, kuri po injekcijos padeda apsisaugoti nuo įsidūrimo adata. Arixtra tiekiamas pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų (gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistinį preparatą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

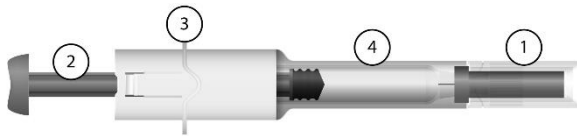
Švirkšto saugumo tipai

Yra dviejų saugumo tipų švirkštai, skirti Arixtra injekcijoms ir sukurti taip, kad po injekcijos apsaugotų Jus nuo įsidūrimo adata. Vieno tipo švirkštuose yra **automatinė** adatos saugos sistema, kito – **rankinė** adatos saugos sistema.

Švirkštų dalys

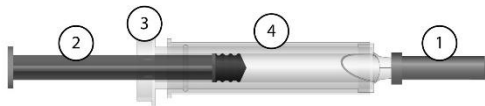
- ① Adatos apsauga
- ② Stūmoklis
- ③ Pirštų laikiklis
- ④ Apsauginė mova

1 paveikslas. Švirkštas su **automatine** adatos saugos sistema.

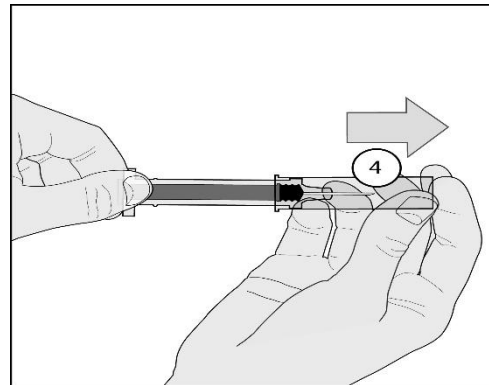


Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema

2 paveikslas. Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema



3 paveikslas. Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema. Rodoma, kaip apsauginė mova uždedama ant adatos **PO NAUDOJIMO**.



NUOSEKLŪS NURODYMAI, KAIP VARTOTI ARIXTRA

Vartojimo taisyklės

Šie nurodymai tinka naudojant abiejų tipų švirkštus (su automatine ir rankine adatos saugos sistema). Vietos, kur švirkštų naudojimo instrukcijos skiriasi, yra aiškiai parodytos.

1. Kruopščiai nusiplaukite rankas su muilu bei vandeniu ir nusausinkite jas rankšluosčiu..

2. Išimkite švirkštą iš kartoninės dėžutės ir patikrinkite, ar:

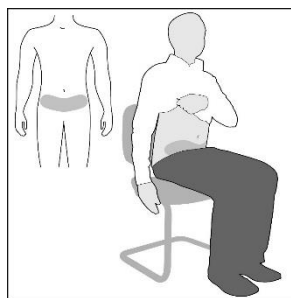
- nesibaigė tinkamumo laikas;
- tirpalas skaidrus, bespalvis ir be krislelių;
- švirkštas neatidarytas ir nepažeistas.

3. Patogiai atsisėskite arba atsigulkite.

Pasirinkite vietą apatinėje pilvo dalyje, mažiausiai 5 cm žemiau bambos (A paveikslas).

Keiskite kairiąją ir dešiniąją apatinės pilvo dalies puses kiekvienos injekcijos metu. Tai padės sumažinti nemalonius pojūčius injekcijos vietoje.

Jei injekuoti apatinėje pilvo dalyje neįmanoma, pasitarkite su savo slaugytoju ar gydytoju.



A paveikslas

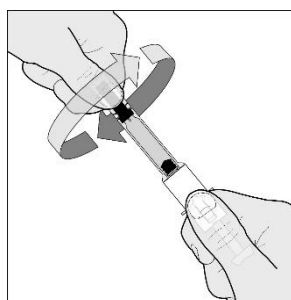
4. Nuvalykite injekcijos vietą spiritu sudrėkintu vatos tamponu.

5. Pašalinkite adatos apsaugą iš pradžių ją pasukdami (B1 paveikslas), po to nutraukdami tiesia linija nuo švirkšto korpuso (B2 paveikslas).

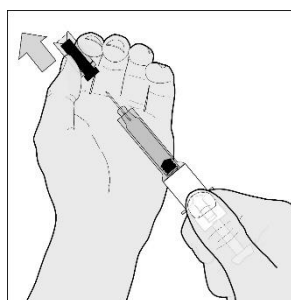
Išmeskite adatos apsaugą.

Svarbu

- Prieš injekciją **nelieskite adatos** ir neleiskite jai paliesti jokio paviršiaus.
- Normalu, jei šiame švirkšte pastebėsite mažą oro burbuliuką. **Nebandykite pašalinti šio oro burbulo prieš injekuodami** – jei bandysite tai daryti, galite netekti dalies vaisto.

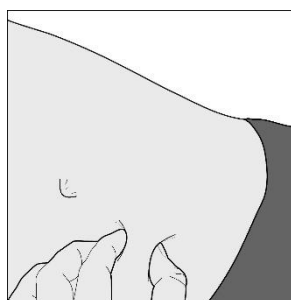


B1 paveikslas



B2 paveikslas

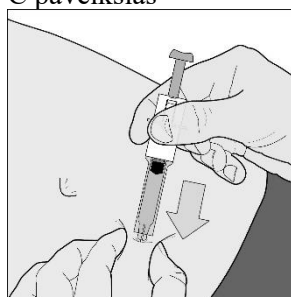
6. Švelniai sužnybkite nuvalytą odą, kad susidarytų raukšlė. Laikykite raukšlę nykščiu ir smiliumi visos injekcijos metu (C paveikslas).



C paveikslas

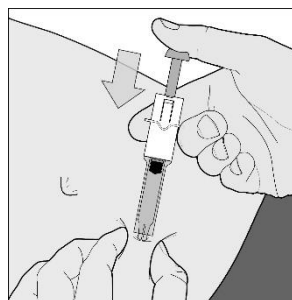
7. Tvirtai laikykite švirkštą pirštais.

Reikiamu kampu suleiskite visą adatą į odos raukšlę (D paveikslas).



D paveikslas

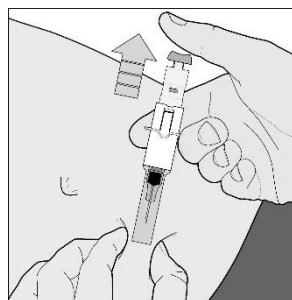
8. Suleiskite VISĄ švirkšto turinį nuspausdami stūmoklį kiek įmanoma giliau (E paveikslas).



E paveikslas

Švirkštas su automatine sistema

9. Atleiskite stūmoklį, ir adata automatiškai išsitrauks iš odos ir sugrįš į apsaugos rankovę, kur liks nuolatos uždaryta (F paveikslas).



F paveikslas

Švirkštas su rankine sistema

9. Po injekcijos laikykite švirkštą vienoje rankoje, spausdami apsauginę movą, kitos rankos pirštais suspauskite laikiklį ir stipriai patraukite atgal. Taip atlaisvinsite movą. Traukite movą švirkštu į priekį, kol ji įsitvirtins virš adatos. Tai pavaizduota šių nurodymų pradžioje, 3 paveiksle.

Panaudoto švirkšto negalima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Išmeskite švirkštą laikydamiesi gydytojo ar vaistininko nurodymų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcinis tirpalas

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcinis tirpalas

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas

fondaparinuxo natrio druska (*fondaparinuxum natriicum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

- 1. Kas yra Arixtra ir kam jis vartojamas**
- 2. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra**
- 3. Kaip vartoti Arixtra**
- 4. Galimas šalutinis poveikis**
- 5. Kaip laikyti Arixtra**
- 6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

1. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra

Arixtra yra vaistas, kuris padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių atsiradimo kraujagyslėse (preparatas nuo kraujo krešėjimo).

Arixtra sudėtyje yra sintetinė medžiaga, kuri vadinama fondaparinuxo natrio druska. Ji stabdo Xa krešėjimo faktoriaus veiklą kraujyje ir taip apsaugo nuo nepageidaujamo kraujo krešulių (*trombozės*) susiformavimo kraujagyslėse.

Arixtra yra vartojamas suaugusių pacientų, kurių kojų kraujagyslėse (*giliųjų venų trombozė*) ir/ar plaučių kraujagyslėse (*plaučių embolija*) yra krešulių, gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Arixtra

Arixtra vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** fondaparinuxo natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
 - **jei labai kraujuojama;**
 - **jei sergama bakterijų sukelta širdies liga;**
 - **jei sergama labai sunkia inkstų liga.**
- **Pasakykite savo gydytojui, jei manote, kad kuris nors iš išvardytų teiginių Jums tinka. Jei taip, Jums negalima vartoti Arixtra.**

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Arixtra:

- **jei anksčiau gydymo heparinu ar į hepariną panašiais vaistais metu sumažėjo trombocitų skaičius (heparino sukelta trombocitopenija);**

- **jeigu Jums yra didesnė nekontroliuojamo kraujavimo (*hemoragijos*) rizika dėl:**
 - skrandžio opos,
 - krešėjimo sutrikimo,
 - neseniai buvusio **kraujavimo į smegenis** (*intrakranijinio kraujavimo*),
 - **neseniai buvusios galvos, nugaros smegenų ar akių operacijos;**
 - **jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga;**
 - **jeigu Jūs sergate inkstų liga;**
 - **jeigu Jums yra 75 ar daugiau metų;**
- **Pasakykite savo gydytojui, jei kuris nors iš išvardytų teiginių Jums tinka.**

Vaikams ir paaugliams

Vaikų ir jaunesnių negu 17 metų paauglių gydymas Arixtra netirtas.

Kiti vaistai ir Arixtra

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant vaistus, kuriuos pirkote be recepto. Kai kurie kiti vaistai gali daryti įtaką Arixtra poveikiui, taip pat ir Arixtra gali pakeisti kitų vaistų veikimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėščioms moterims Arixtra skiriamas tik būtinu atveju. Arixtra gydomoms žindyvėms žindyti nerekomenduojama. Jeigu Jūs esate **nėščia, žindote kūdikį**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Arixtra sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 23 mg natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Arixtra švirkšto sudėtyje yra latekso

Švirkšto adatos apsauginiame gaubtelyje yra lateksinės gumos, kuri gali sukelti sunkių alerginių reakcijų žmonėms, kurie yra jautrūs lateksui.

→ **pasakykite gydytojui, jeigu esate alergiški lateksui, prieš pradėdant gydymą Arixtra.**

3. Kaip vartoti Arixtra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų svoris	Įprastinė dozė
Mažesnis negu 50 kg	5 mg vieną kartą per parą
Nuo 50 kg iki 100 kg	7,5 mg vieną kartą per parą
Didesnis negu 100 kg	10 mg vieną kartą per parą. Paros dozė gali būti sumažinta iki 7,5 mg kartą per parą, jeigu Jūs sergate vidutinio sunkumo inkstų liga.

Injekuoti reikia kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu.

Kaip vartojamas Arixtra

- Arixtra švirkščinama po oda į apatinės pilvo srities odos raukšlę. Švirkštai yra iš karto užpildyti Jums reikiama doze. Yra skirtingi švirkštai 5 mg, 7,5 mg ir 10 mg dozėmis. **Nuoseklią vartojimo instrukciją žiūrėkite kitoje lapelio pusėje.**
- Arixtra **negalima** švirkšti į raumenis.

Kiek laiko Arixtra turėtų būti vartojamas?

Gydyti Arixtra reikia visą gydytojo nurodytą laiką, kadangi vaistas apsaugo nuo pavojingos būklės atsiradimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Arixtra dozę?

Kadangi galimas dažnesnis kraujavimas, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Arixtra

- **Susileiskite dozę iškart, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**
- **Jei kyla abejonių kaip elgtis, reikia kreiptis į gydytoją arba vaistininką.**

Nenutraukite Arixtra vartojimo be gydytojo nurodymo

Jei Jūs nutrauksite gydymą anksčiau, negu nurodė gydytojas, kraujo krešulys gali būti gydomas netinkamai ir kojų ar plaučių venose dažniau gali atsirasti naujų kraujo krešulių. **Prieš nutraukiant reikia pasitarti su gydytoju arba vaistininku.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Būklės, į kurias turite atkreipti dėmesį

Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksija). Žmonėms, vartojantiems Arixtra, toks poveikis pasireiškia labai retai (rečiau kaip 1 iš 10 000). Požymiai yra:

- patinimas, kartais veido ar burnos (*angioneurozinė edema*), kuris sukelia rijimo ir kvėpavimo pasunkėjimą;
- ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas (*kolapsas*).

➔ **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė tokie simptomai. Nutraukite Arixtra vartojimą.**

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**, gydomų Arixtra.

- **kraujavimas** (pavyzdžiui, iš operacinės žaizdos, iš skrandžio opos, iš nosies, dantenu, kraujas šlapime, atsikosėjimas krauju, kraujavimas į akį, kraujavimas į sąnarių ertmes, vidinis kraujavimas į gimdą);
- **lokalizuotas kraujo kaupimasis** (bet kokiam organe / organizmo audinyje);
- **anemija** (raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas);
- **kraujosruvos.**

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**, gydomų Arixtra.

- patinimas (*edema*);
- galvos skausmas;
- skausmas;
- skausmas krūtinėje;
- oro trūkumas;
- išbėrimas arba odos niežėjimas;
- išskyros iš žaizdos po operacijos;
- karščiavimas;
- bloga savijauta (*pykinimas ar vėmimas*);
- trombocitų (kraujo ląstelių, kurios būtinos, kad sukreštų kraujas) kiekio sumažėjimas ar padidėjimas;
- kai kurių kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų**, gydomų Arixtra.

- alerginė reakcija (įskaitant niežėjimą, patinimą, išbėrimą);
- vidinis kraujavimas į smegenis, kepenis ar pilvą;
- nerimas arba sumišimas;
- alpimas ar svaigulys, žemas kraujospūdis;
- mieguistumas ar nuovargis;
- karščio pylimas;
- kosulys;
- skausmas ir patinimas injekcijos vietoje;
- žaizdos infekcija;
- padidėjęs nebaltyminio azoto kiekis;
- kojos skausmas arba pilvo skausmas;
- virškinimo sutrikimas;
- viduriavimas arba vidurių užkietėjimas;
- bilirubino (kepenyse gaminama medžiaga) kiekio padidėjimas kraujyje;
- kalio lygio sumažėjimas kraujyje;
- skausmas viršutinėje pilvo dalyje arba rėmuo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arixtra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
- Arixtra nebūtina laikyti šaldytuve.

Arixtra vartoti negalima

- ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus;
- jeigu pastebėjote, kad tirpale yra drumzlių ar pakito tirpalo spalva;
- pastebėjus švirkšto pažeidimą;
- atidarius švirkštą ir tuoj pat jo nepanaudojus.

Panaudotų švirkštų tvarkymas

Vaistų ir švirkštų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arixtra sudėtis

Veiklioji (-sios) medžiaga (-os) yra:

- 5 mg fondaparinukso natrio druskos 0,4 ml injekcinio tirpalo;
- 7,5 mg fondaparinukso natrio druskos 0,6 ml injekcinio tirpalo;
- 10 mg fondaparinukso natrio druskos 0,8 ml injekcinio tirpalo.

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (pH koregavimui) (žr. 2 skyrių).

Arixtra sudėtyje nėra gyvūninės kilmės medžiagų.

Arixtra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Arixtra yra skaidrus ir bespalvis arba gelsvas injekcinis tirpalas. Jis tiekiamas užpildytais švirkštais su įmontuota saugos sistema, kuri po injekcijos padeda apsisaugoti nuo įsidūrimo adata.

Arixtra tiekiamas pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 2, 7, 10 arba 20 užpildytų švirkštų (gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Viatriis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Airija

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistinį preparatą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

Viatriis 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

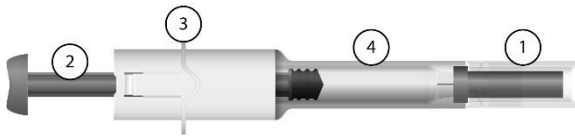
Švirkšto saugumo tipai

Yra dviejų saugumo tipų švirkštai, skirti Arixtra injekcijoms ir sukurti taip, kad po injekcijos apsaugotų Jus nuo įsidūrimo adata. Vieno tipo švirkštuose yra **automatinė** adatos saugos sistema, kito – **rankinė** adatos saugos sistema.

Švirkštų dalys

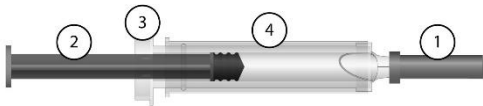
- ① Adatos apsauga
- ② Stūmoklis
- ③ Pirštų laikiklis
- ④ Apsauginė mova

1 paveikslas. Švirkštas su **automatine** adatos saugos sistema.

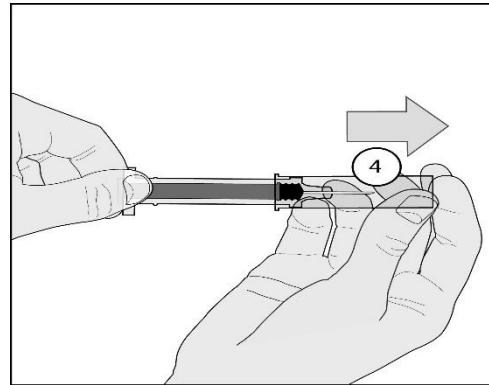


Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema

2 paveikslas. Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema



3 paveikslas. Švirkštas su **rankine** adatos saugos sistema. Rodoma, kaip apsauginė mova uždedama ant adatos **PO NAUDOJIMO**.



NUOSEKLŪS NURODYMAI, KAIP VARTOTI ARIXTRA

Vartojimo taisyklės

Šie nurodymai tinka naudojant abiejų tipų švirkštus (su automatine ir rankine adatos saugos sistema). Vietos, kur švirkštų naudojimo instrukcijos skiriasi, yra aiškiai parodytos.

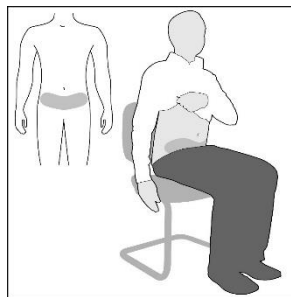
1. **Kruopščiai nusiplaukite rankas** su muilu bei vandeniu ir nusauskite jas rankšluosčiu..
2. **Išimkite švirkštą iš kartoninės dėžutės ir patikrinkite, ar:**
 - nesibaigė tinkamumo laikas;
 - tirpalas skaidrus, bespalvis ir be krislelių;
 - švirkštas neatidarytas ir nepažeistas.

3. Patogiai atsisėskite arba atsigulkite.

Pasirinkite vietą apatinėje pilvo dalyje, mažiausiai 5 cm žemiau bambos (A paveikslas).

Keiskite kairiąją ir dešiniąją apatinės pilvo dalies puses kiekvienos injekcijos metu. Tai padės sumažinti nemalonius pojūčius injekcijos vietoje.

Jei injekuoti apatinėje pilvo dalyje neįmanoma, pasitarkite su savo slaugytoju ar gydytoju.



A paveikslas

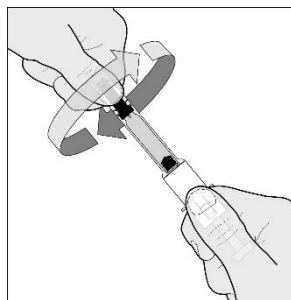
4. Nuvalykite injekcijos vietą spiritu sudrėkintu vatos tamponu.

5. Pašalinkite adatos apsaugą iš pradžių ją pasukdami (B1 paveikslas), po to nutraukdami tiesia linija nuo švirkšto korpuso (B2 paveikslas).

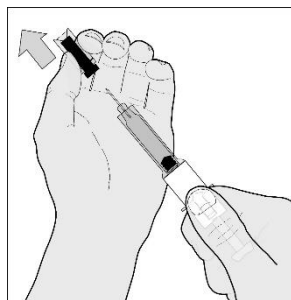
Išmeskite adatos apsaugą.

Svarbu

- Prieš injekciją **nelieskite adatos** ir neleiskite jai paliesti jokio paviršiaus.
- Normalu, jei šiame švirkšte pastebėsite mažą oro burbuliuką. **Nebandykite pašalinti šio oro burbulo prieš injekuodami** – jei bandysite tai daryti, galite netekti dalies vaisto.

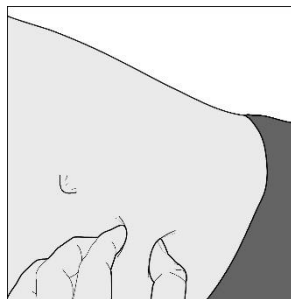


B1 paveikslas



B2 paveikslas

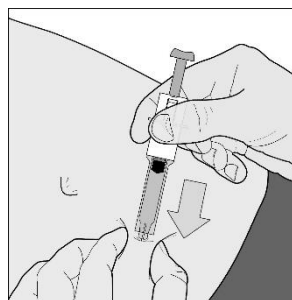
6. Švelniai sužnybkite nuvalytą odą, kad susidarytų raukšlė. Laikykite raukšlę nykščiu ir smiliumi visos injekcijos metu (C paveikslas).



C paveikslas

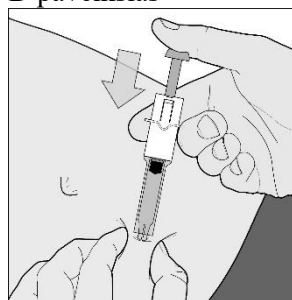
7. Tvirtai laikykite švirkštą pirštais.

Reikiamu kampu suleiskite visą adatą į odos raukšlę (**D** paveikslas).



D paveikslas

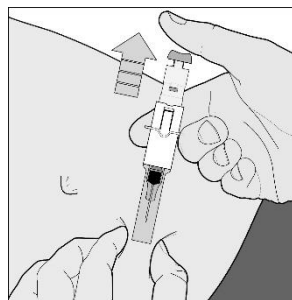
8. Suleiskite VISĄ švirkšto turinį nuspausdami stūmoklį kiek įmanoma giliau (E paveikslas).



E paveikslas

Švirkštas su automatine sistema

9. Atleiskite stūmoklį, ir adata automatiškai išsitrauks iš odos ir sugrįš į apsaugos rankovę, kur liks nuolatos uždaryta (**F** paveikslas).



F paveikslas

Švirkštas su rankine sistema

9. Po injekcijos laikykite švirkštą vienoje rankoje, spausdami apsauginę movą, kitos rankos pirštais suspauskite laikiklį ir stipriai patraukite atgal. Taip atlaisvinsite movą. Traukite movą švirkštu į priekį, kol ji įsitvirtins virš adatos. Tai pavaizduota šių nurodymų pradžioje, **3** paveiksle.

Panaudoto švirkšto negalima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Išmeskite švirkštą laikydamiesi gydytojo ar vaistininko nurodymų.