

ANEXO I

RESUMO DE CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solução injetável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,3 ml) contém 1,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s) com efeito conhecido: contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em adultos sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fratura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em adultos sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal (ver secção 5.1).

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos adultos que se julga poderem ter um elevado risco para DTV e que se encontram imobilizados devido a doença aguda tal como insuficiência cardíaca e/ou infeções respiratórias agudas, e/ou infeções agudas ou doença inflamatória.

Tratamento de adultos com trombose venosa superficial espontânea, aguda e sintomática dos membros inferiores, sem trombose venosa profunda concomitante (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica ou abdominal

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária, no pós-operatório, por via subcutânea.

A dose inicial deve ser administrada 6 horas após a cirurgia, logo que a hemostase tenha sido estabelecida.

O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído, normalmente até o doente ter alta hospitalar, pelo menos 5 a 9 dias após cirurgia. A experiência demonstra que o risco de tromboembolismo venoso subsiste para além de 9 dias após a cirurgia, nos doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca. Nestes doentes deve ser considerado o uso de profilaxia prolongada com fondaparinux por mais 24 dias (ver secção 5.1).

Doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas com base na avaliação de risco individual

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária administrada por via subcutânea. A duração do tratamento de 6-14 dias foi clinicamente estudada em doentes não cirúrgicos (ver secção 5.1).

Tratamento da trombose venosa superficial

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg uma vez por dia, administrada por injeção subcutânea. Os doentes elegíveis para tratamento com fondaparinux 2,5 mg devem ter trombose venosa superficial aguda, sintomática, isolada e espontânea dos membros inferiores, com pelo menos 5 cm de comprimento e documentada por exame complementar de diagnóstico ecográfico ou outros métodos objetivos. O tratamento deve ser iniciado assim que possível após o diagnóstico e após a exclusão de TVP concomitante ou de trombose venosa superficial a 3 cm da junção safeno-femoral. O tratamento deve ser continuado por um período mínimo de 30 dias e até um máximo de 45 dias nos doentes com risco elevado de complicações tromboembólicas (ver secções 4.4 e 5.1). Deve recomendar-se aos doentes que autoinjetem o produto quando se considere que estão dispostos a fazê-lo e que têm capacidade para tal. Os médicos deverão fornecer instruções claras para a autoinjeção.

- *Doentes que vão ser submetidos a cirurgia ou a outros procedimentos invasivos*

Nos doentes com trombose venosa superficial que vão ser submetidos a cirurgia ou a outros procedimentos invasivos, fondaparinux, sempre que possível, não deve ser administrado nas 24 horas anteriores à cirurgia. Fondaparinux pode ser retomado pelo menos 6 horas após a cirurgia, desde que a hemostase tenha sido estabelecida.

Grupos especiais

Em doentes sujeitos a cirurgia e com idade ≥ 75 anos e / ou peso corporal < 50 kg e/ou com compromisso renal com depuração da creatinina entre 20 a 50 ml/minuto, o tempo de administração da primeira injeção de fondaparinux requer uma adesão estrita por parte do doente.

A primeira administração de fondaparinux deve ser feita 6 horas após o último ponto cirúrgico. A injeção não deve ser administrada até que a hemostase tenha sido estabelecida (ver secção 4.4).

Compromisso renal

- *Prevenção de DTV* – Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração da creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). Em doentes com depuração da creatinina entre 20 e 50 ml/min, a dose deve ser reduzida para 1,5 mg, uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessária redução da dosagem nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 ml/min).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). A dose deve ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia em doentes com depuração de creatinina no intervalo de 20 a 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessária a redução da dose para doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina > 50 ml/min). A segurança e eficácia de 1,5 mg não foram estudadas (ver secção 4.4).

Afeção hepática

- *Prevenção de DTV* – Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Em doentes com afeção hepática grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução uma vez que este grupo de doentes não foi estudado (ver secções 4.4 e 5.2).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – A segurança e eficácia do fondaparinux em doentes com afeção hepática grave não foram estudadas, pelo que não é recomendado o uso de fondaparinux nestes doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica – Fondaparinux não é recomendado em crianças com idade inferior a 17 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Baixo peso corporal

- *Prevenção de DTV* – Os doentes com peso corporal < 50 kg têm maior risco de sofrer hemorragias. A eliminação do fondaparinux diminui com o peso. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – A segurança e eficácia do fondaparinux em doentes com peso corporal inferior a 50 kg não foram estudadas, pelo que não é recomendado o uso de fondaparinux nestes doentes (ver secção 4.4).

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado.

Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais direita e esquerda da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na secção 6.1
- hemorragia ativa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave definido pela depuração da creatinina <20 ml/min.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal ativa e hemorragia intracraniana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

- *Para a prevenção de DTV* – Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Quando for necessária terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K, estes devem ser administrados de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.
- *Para o tratamento de trombose venosa superficial* – Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber tratamento concomitante com outros medicamentos que aumentem o risco de hemorragia.

Doentes com trombose venosa superficial

Deve confirmar-se a presença de trombose venosa superficial a uma distância superior a 3 cm da junção safeno-femoral e deve excluir-se a presença concomitante de TVP por ecografia de compressão ou métodos objetivos antes de iniciar o tratamento com fondaparinux. Não há dados relativos ao uso de

fondaparinux 2,5 mg em doentes com trombose venosa superficial com TVP concomitante ou com trombose venosa superficial a uma distância de até 3 cm da junção safeno-femoral (ver secção 4.2 e 5.1).

A segurança e eficácia de fondaparinux 2,5 mg não foram estudadas nos seguintes grupos: doentes com trombose venosa superficial após escleroterapia ou resultante de complicação de uma linha intravenosa, doentes com história de trombose venosa superficial nos 3 meses anteriores, doentes com história de doença tromboembólica venosa nos 6 meses anteriores ou doentes com cancro ativo (ver secção 4.2 e 5.1).

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica, hematomas epidurais ou espinais que podem originar paralisias persistentes ou permanentes não podem ser excluídos com a utilização simultânea de fondaparinux e anestesia raquidiana/epidural ou com a realização de punções lombares. O risco destas situações raras pode aumentar com a utilização pós-operatória de cateteres epidurais ou o uso concomitante de outros medicamentos que interfiram com a hemostase.

Doentes idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux (ver secção 5.2). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Baixo peso corporal

- *Prevenção de DTV* – Doentes com peso corporal <50 kg têm um risco hemorrágico aumentado. A eliminação do fondaparinux diminui com o peso do doente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2).
- *Tratamentos de trombose venosa superficial* – Não estão disponíveis dados clínicos referentes ao uso de fondaparinux para o tratamento da trombose venosa superficial em doentes com peso corporal inferior a 50 kg. Deste modo, não é recomendado o uso de fondaparinux para o tratamento de trombose venosa superficial nestes doentes (ver secção 4.2).

Compromisso renal

- *Prevenção de DTV* – Fondaparinux é maioritariamente excretado por via renal. Doentes com depuração da creatinina <50 ml/min apresentam risco acrescido de hemorragia e DTV e devem ser tratados com precaução. (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2). A informação clínica disponível sobre os doentes com depuração da creatinina menor que 30 ml/min é limitada.
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – O fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). A dose deve ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia em doentes com depuração de creatinina no intervalo de 20 a 50 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2). A segurança e eficácia de 1,5 mg não foram estudadas.

Afeção hepática grave

- *Prevenção de DTV* – Não é necessário realizar ajuste de dose de fondaparinux. Contudo, a utilização de fondaparinux deve ser ponderada em virtude do risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de fatores de coagulação em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.2).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – Não estão disponíveis dados clínicos referentes ao uso de fondaparinux para o tratamento da trombose venosa superficial em doentes com afeção hepática grave. Deste modo, não é recomendado o uso de fondaparinux para o tratamento de trombose venosa superficial nestes doentes (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina

Fondaparinux deve ser administrado com precaução nos doentes com história de TIH. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II.

Fondaparinux não se liga ao fator plaquetário 4 e não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. Contudo, foram recebidas notificações espontâneas raras de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Alergia ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha de látex natural seca que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias. (ver secção 4.4).

Os anticoagulantes orais (varfarina), antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico), AINEs (piroxicam) e digoxina não interagem com a farmacocinética de fondaparinux. A dose de fondaparinux (10 mg) nos estudos de interação foi superior à dose recomendada nas presentes indicações. Fondaparinux não influencia o INR da varfarina nem o tempo de hemorragia sob tratamento com ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

Terapêutica de seguimento com outro fármaco anticoagulante

Se o tratamento de seguimento for iniciado com heparina ou HBPM, a primeira injeção deve, de uma forma geral, ser administrada um dia após a última injeção de fondaparinux.

Se for necessário tratamento de seguimento com antagonistas da vitamina K, o tratamento com fondaparinux deve ser continuado até que se atinja o valor de INR pretendido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de fondaparinux em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto e o desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do fondaparinux na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas graves notificadas com maior frequência com o fondaparinux são complicações hemorrágicas (em vários locais, incluindo casos raros de hemorragias intracranianas/intracerebrais e retroperitoneais) e anemia. O fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam maior risco de hemorragia (ver secção 4.4).

A segurança de fondaparinux foi avaliada em:

- 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas AI ou NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 doentes tratados para o tromboembolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml e Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico ou médico das indicações. O perfil de acontecimentos adversos notificado no programa dos síndromes coronárias agudas é consistente com as reações adversas do medicamento identificadas para a profilaxia da DTV.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Infeções e infestações</i>			infeções no local da ferida no pós-operatório
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	anemia, hemorragia no pós-operatório, hemorragia útero-vaginal*, hemoptise, hematúria, hematoma, hemorragia gengival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrose*, hemorragia ocular*, equimoses*	trombocitopenia, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação	hemorragia retroperitoneal*, hemorragia hepática, intracraniana/intracerebral*
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			reações alérgicas (incluindo notificações muito raras de angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			hipocaliemia, aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ¹ *

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes (≥1/100, <1/10)	pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	raros (≥1/10 000, <1/1000)
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		cefaleias	ansiedade, confusão, tonturas, sonolência, vertigens
<i>Vasculopatias</i>			hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		dispneia	tosse
<i>Doenças gastrointestinais</i>		náuseas, vômitos	dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>		alteração dos testes da função hepática, aumento das enzimas hepáticas	bilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		erupções cutâneas eritematosas, prurido	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		edema, edema periférico, dor, febre, dor no peito, secreção no local da ferida	reação no local da injeção, dor na perna, fadiga, rubor, síncope, rubor facial, edema genital

⁽¹⁾ Nnp significa nitrogênio-não-proteico, tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* As reações adversas do medicamento ocorreram em doses mais elevadas de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml e 10 mg/0,8 ml.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia. Não se conhece um antídoto para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.

Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa, mediada pela antitrombina III (ATIII). Ao ligar-se seletivamente à ATIII, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Fator Xa pela ATIII. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. Fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não tem efeito nas plaquetas.

Na dose de 2,5 mg, fondaparinux não afeta os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de coagulação ativado (aTC) ou o tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR) de testes no plasma, nem a atividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. Contudo foram recebidas notificações espontâneas raras de prolongamento do aPTT.

Fondaparinux não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Contudo, foram raramente recebidas notificações espontâneas de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Ensaio clínico

Prevenção da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias

O programa clínico de fondaparinux foi desenhado para demonstrar a eficácia de fondaparinux na profilaxia da doença tromboembólica venosa (DTV), i.e., trombose venosa profunda proximal e distal (TVP) e embolismo pulmonar (EP) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fratura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca. Mais de 8000 doentes (fratura da anca - 1711, artroplastia da anca – 5829, grande cirurgia do joelho – 1367) foram estudados em ensaios clínicos controlados de Fase II e III. Fondaparinux 2,5 mg numa administração diária única iniciada 6-8 horas após a cirurgia, foi comparado com enoxaparina 40 mg numa administração diária única iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou duas administrações diárias de 30 mg iniciadas 12-24 horas após a cirurgia.

Na análise agrupada destes estudos, o esquema terapêutico recomendado de fondaparinux versus enoxaparina foi associado com uma diminuição significativa (54% [IC 95%, 44%; 63%]) na taxa de DTV avaliada até ao dia 11 após cirurgia, independentemente do tipo de cirurgia efetuado. A maioria dos parâmetros de avaliação foram diagnosticados através de uma venografia pré-agendada e consistiram principalmente na TVP distal, mas a incidência da TVP proximal foi também significativamente reduzida. A incidência de DTV sintomática, incluindo EP não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento.

Nos estudos versus enoxaparina 40 mg numa administração diária única iniciada 12 horas antes da cirurgia, foi observada hemorragia grave em 2,8% dos doentes com fondaparinux tratados com a dose recomendada, comparada com 2,6% com enoxaparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados até 24 dias após profilaxia inicial de 1 semana

Num ensaio clínico em dupla ocultação e aleatorizado, 737 doentes foram tratados com fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária durante 7 +/- 1 dia após cirurgia da fratura da anca. No final deste período, 656 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária ou placebo, por um período adicional de 21 +/- 2 dias. Fondaparinux originou uma redução muito significativa na taxa global de tromboembolismo venoso (DTV) comparativamente ao placebo [3 doentes (1,4%) versus 77 (35%), respetivamente]. A maioria (70/80) dos eventos de tromboembolismo venoso (DTV) registados foi detetada através de venografia em casos não sintomáticos de TVP. Fondaparinux também originou uma diminuição significativa na taxa de tromboembolismo venoso (DTV) sintomático (TVP e/ou EP) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) doentes,

respetivamente], incluindo dois casos fatais de EP referidos no grupo placebo. Ocorreram hemorragias major, todas no local cirúrgico e não fatais, em 8 doentes (2,4%) tratados com fondaparinux 2,5 mg comparativamente a 2 (0,6%) com placebo.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 2.927 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg uma vez por dia ou 5.000 UI de dalteparina uma vez por dia, com uma administração de 2.500 UI no pré-operatório e a primeira administração de 2.500 UI no pós-operatório, durante 7 ± 2 dias. Os principais tipos de cirurgia foram cólon/retal, gástrica, hepática, colecistectomia ou outra biliar. 69% dos doentes foram submetidos a cirurgia por cancro. Os doentes submetidos a cirurgia urológica (diferente do rim) ou ginecológica, laparoscopia ou cirurgia vascular não foram incluídos no ensaio clínico.

Neste ensaio clínico, a incidência total de DTV foi de 4,6% (47/1.027) com fondaparinux, versus 6,1% (62/1.021) com dalteparina: redução da taxa de probabilidade [IC 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. A diferença nos índices totais de DTV entre os grupos em tratamento, que não foi estatisticamente significativa, foi principalmente devida a uma redução de TVP distal assintomática. A incidência de TVP sintomática foi semelhante entre os grupos em tratamento: 6 doentes (0,4%) no grupo de fondaparinux vs 5 doentes (0,3%) no grupo de dalteparina. No grande subgrupo dos doentes sujeitos a cirurgia oncológica (69% da população dos doentes), o índice de DTV foi de 4,7% no grupo de fondaparinux, versus 7,7% no grupo de dalteparina.

Foram observadas grandes hemorragias em 3,4% dos doentes no grupo de fondaparinux e em 2,4% dos do grupo de dalteparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas devido a mobilidade restrita durante doença aguda

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 839 doentes foram aleatorizados para serem tratados com fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia ou com placebo durante 6 a 14 dias. Este estudo incluiu doentes não cirúrgicos com doença aguda, com idade ≥ 60 anos, que necessitavam de repouso absoluto pelo menos durante 4 dias, e doentes hospitalizados com insuficiência cardíaca congestiva classes NYHA III/IV e/ou doença respiratória aguda e/ou infeção aguda ou doença inflamatória. Fondaparinux reduziu significativamente a taxa global de DTV quando comparado com o placebo [18 doentes (5,6%) vs 34 doentes (10,5%), respetivamente]. A maioria dos eventos foi TVP distal assintomática. Fondaparinux também reduziu significativamente a taxa do EP fatal associado [0 doentes (0,0%) vs 5 doentes (1,2%), respetivamente]. Foram observadas grandes hemorragias em 1 doente (0,2%) de cada grupo.

Tratamento de doentes com trombose venosa superficial aguda, sintomática e espontânea, sem trombose venosa profunda (TVP) concomitante

Um ensaio clínico aleatorizado em dupla ocultação (CALISTO) incluiu 3002 doentes com trombose venosa superficial, aguda, sintomática, isolada e espontânea dos membros inferiores, com pelo menos 5 cm de comprimento, confirmado por ecografia de compressão. Os doentes não eram incluídos se tivessem TVP concomitante ou trombose venosa superficial a uma distância de 3 cm da junção safeno-femoral. Os doentes eram excluídos se tivessem afeção hepática grave, compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), baixo peso corporal (< 50 kg), cancro ativo, EP sintomática ou historial recente de TVP/EP (< 6 meses) ou trombose venosa superficial (< 90 dias) ou trombose venosa superficial associada a escleroterapia ou a uma complicação com a linha IV ou se corressem risco elevado de hemorragia.

Os doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg uma vez por dia ou placebo durante 45 dias, para além de meias elásticas, analgésicos e/ou anti-inflamatórios AINEs de aplicação tópica. O acompanhamento continuou até ao Dia 77. A população do estudo era constituída por 64% de mulheres, com uma mediana de idades de 58 anos, 4,4% apresentavam uma depuração de creatinina < 50 ml/min.

O resultado primário da eficácia, um composto de EP sintomática, TVP sintomática, extensão de trombose venosa superficial sintomática, recorrência de trombose venosa superficial sintomática ou morte até ao Dia 47, foi significativamente reduzido de 5,9% nos doentes com placebo para 0,9% nos doentes que receberam fondaparinux 2,5 mg (redução do risco relativo: 85,2%; IC 95%, 73,7% a 91,7% [$p < 0,001$]). A incidência de cada componente tromboembólico do resultado primário também foi significativamente reduzida nos doentes que receberam fondaparinux, da seguinte forma: EP sintomática [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], TVP sintomática [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); redução do risco relativo 83,4% ($p < 0,001$)], extensão de trombose venosa superficial sintomática [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); redução do risco relativo 92,2% ($p < 0,001$)], recorrência de trombose venosa superficial sintomática [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); redução do risco relativo 79,2% ($p < 0,001$)].

As taxas de mortalidade foram baixas e semelhantes entre os grupos de tratamento, com 2 (0,1%) mortes no grupo do fondaparinux *versus* 1 (0,1%) morte no grupo do placebo.

A eficácia foi mantida até ao Dia 77 e foi consistente em todos os sub-grupos predefinidos, incluindo doentes com veias varicosas e doentes com trombose venosa superficial situada abaixo do joelho.

Ocorreu hemorragia grave durante o tratamento em 1 (0,1%) doente a tomar fondaparinux e em 1 (0,1%) doente a tomar placebo. Ocorreu hemorragia não grave clinicamente relevante em 5 (0,3%) doentes que receberam fondaparinux e 8 (0,5%) doentes que receberam placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária subcutânea, o estado estacionário dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fratura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado estacionário são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o fator 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da ATIII, não se espera interação com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Biotransformação

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos ativos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais:

Doentes pediátricos - Fondaparinux não foi investigado neste grupo na prevenção da DTV ou no tratamento da trombose venosa superficial.

Doentes idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos submetidos a cirurgia ortopédica, a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semivida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave.

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça - Não foram realizados estudos farmacocinéticos prospetivos relativos à raça. No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Afeção hepática - Após a administração por via subcutânea de uma dose única de fondaparinux em indivíduos com afeção hepática moderada (Categoria B *Child-Pugh*), a C_{max} e AUC totais (i.e. ligado e não ligado) diminuíram, respetivamente, em 22% e 39%, comparativamente aos indivíduos com a função hepática normal. As concentrações plasmáticas inferiores de fondaparinux foram atribuídas à reduzida ligação a ATIII secundária à inferior concentração plasmática da ATIII nos indivíduos com afeção hepática resultando assim num aumento da depuração renal do fondaparinux. Conseqüentemente, espera-se que as concentrações de fondaparinux não ligado não se encontrem alteradas nos indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada e por conseguinte, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste da dose.

A farmacocinética do fondaparinux não foi estudada nos doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade reprodutiva devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis.
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Arixtra está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias. Existem dois tipos de seringas:

- seringas com um êmbolo amarelo e um sistema de segurança automático
- seringas com um êmbolo amarelo e um sistema de segurança manual.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração para detetar partículas em suspensão e / ou descoloração.

As instruções para autoadministração estão incluídas no Folheto Informativo.

O sistema de proteção da agulha das seringas pré-cheias de Arixtra foi equipado com um sistema de segurança para proteger de picadas acidentais posteriores à administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/206/005-008

EU/1/02/206/024

EU/1/02/206/025

EU/1/02/206/026

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2002

Data da última renovação: 21 de março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solução injetável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 2,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s) com efeito conhecido: contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em adultos sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fratura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em adultos sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal (ver secção 5.1).

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos adultos que se julga poderem ter um elevado risco para DTV e que se encontram imobilizados devido a doença aguda tal como insuficiência cardíaca e/ou infeções respiratórias agudas, e/ou infeções agudas ou doença inflamatória.

Tratamento da angina instável ou enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/NSTEMI) em adultos para os quais uma intervenção urgente (<120 min) invasiva (ICP) não está indicada (ver secção 4.4 e 5.1).

Tratamento do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) em adultos tratados com trombolíticos ou aqueles que inicialmente não irão receber outra forma de tratamento de reperfusão.

Tratamento de adultos com trombose venosa superficial espontânea, aguda e sintomática dos membros inferiores, sem trombose venosa profunda concomitante (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica ou abdominal

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária, no pós-operatório, por via subcutânea.

A dose inicial deve ser administrada 6 horas após a cirurgia, logo que a hemostase tenha sido estabelecida.

O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído, normalmente até o doente ter alta hospitalar, pelo menos 5 a 9 dias após cirurgia. A experiência demonstra que o risco de tromboembolismo venoso subsiste para além de 9 dias após a cirurgia, nos doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca. Nestes doentes deve ser considerado o uso de profilaxia prolongada com fondaparinux por mais 24 dias (ver secção 5.1).

Doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas com base na avaliação de risco individual

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária administrada por via subcutânea. A duração do tratamento de 6-14 dias foi clinicamente estudada em doentes não cirúrgicos (ver secção 5.1).

Tratamento da angina instável /enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/NSTEMI)

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária administrada por via subcutânea. O tratamento deve ser iniciado logo que possível após o diagnóstico e continuado até um máximo de 8 dias ou até alta hospitalar, se ocorrer mais cedo.

No caso de um doente ir ser submetido a uma intervenção coronária percutânea (ICP), deverá ser administrada heparina não fracionada (HNF) de acordo com a prática padrão durante a ICP, tendo em conta o risco potencial do doente para hemorragia, incluindo o tempo decorrido desde a última dose de fondaparinux (ver secção 4.4). A altura adequada para recomeçar a administração por via subcutânea de fondaparinux após a remoção da bainha de segurança deve ser determinada com base na avaliação clínica. No ensaio clínico pivot para AI/NSTEMI, o tratamento com fondaparinux não foi reiniciado antes de decorridas 2 horas após a remoção da bainha de segurança.

Tratamento do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI)

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária. A primeira dose de fondaparinux é administrada por via intravenosa e as doses subsequentes são administradas por injeção por via subcutânea. O tratamento deve ser iniciado logo que possível após o diagnóstico e continuado até um máximo de 8 dias ou até alta hospitalar, se ocorrer mais cedo.

No caso de um doente ir ser submetido a ICP não-primária, deverá ser administrada heparina não fracionada (HNF) de acordo com a prática padrão durante a ICP, tendo em conta o risco potencial do doente para hemorragia, incluindo o tempo decorrido desde a última dose de fondaparinux (ver secção 4.4). A altura adequada para recomeçar a administração por via subcutânea de fondaparinux após a remoção da bainha de segurança deve ser determinada com base na avaliação clínica. No ensaio clínico pivot para STEMI, o tratamento com fondaparinux não foi reiniciado antes de decorridas 3 horas após a remoção da bainha de segurança.

- *Doentes que vão ser submetidos a cirurgia de bypass de artéria coronária (CABG)*
Em doentes com STEMI ou AI/NSTEMI que irão ser sujeitos a cirurgia de *bypass* aorto-coronário (CABG), fondaparinux, quando possível, não deve ser administrado nas 24 horas anteriores à cirurgia e pode ser reiniciado 48 horas após-cirurgia.

Tratamento da trombose venosa superficial

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg uma vez por dia, administrada por injeção subcutânea. Os doentes elegíveis para tratamento com fondaparinux 2,5 mg devem ter trombose venosa superficial aguda, sintomática, isolada e espontânea dos membros inferiores, com pelo menos 5 cm de comprimento e documentada por exame complementar de diagnóstico ecográfico ou outros métodos objetivos. O tratamento deve ser iniciado assim que possível após o diagnóstico e após a exclusão de TVP concomitante ou de trombose venosa superficial a 3 cm da junção safeno-femoral. O tratamento deve ser continuado por um período mínimo de 30 dias e até um máximo de 45 dias nos doentes com risco elevado de complicações tromboembólicas (ver secções 4.4 e 5.1). Deve recomendar-se aos doentes que autoinjetem o produto quando se considere que estão dispostos a fazê-lo e que têm capacidade para tal. Os médicos deverão fornecer instruções claras para a autoinjeção.

- *Doentes que vão ser submetidos a cirurgia ou a outros procedimentos invasivos*

Nos doentes com trombose venosa superficial que vão ser submetidos a cirurgia ou a outros procedimentos invasivos, fondaparinux, sempre que possível, não deve ser administrado nas 24 horas anteriores à cirurgia. Fondaparinux pode ser retomado pelo menos 6 horas após a cirurgia, desde que se tenha conseguido a hemostase.

Grupos especiais

Prevenção de DTV após Cirurgia

Em doentes sujeitos a cirurgia e com idade ≥ 75 anos e / ou peso corporal < 50 kg e/ou com compromisso renal com depuração da creatinina entre 20 a 50 ml/minuto, o tempo de administração da primeira injeção de fondaparinux requer uma adesão estrita por parte do doente.

A primeira administração de fondaparinux deve ser feita 6 horas após o último ponto cirúrgico. A injeção não deve ser administrada até que a hemostase tenha sido estabelecida (ver secção 4.4).

Compromisso renal

- *Profilaxia de DTV* - Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração da creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). Em doentes com depuração da creatinina entre 20 e 50 ml/min, a dose deve ser reduzida para 1,5 mg, uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessária redução da dosagem nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 ml/min).
- *Tratamento de AI/NSTEMI e STEMI* – Fondaparinux não deve ser administrado em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). Não é necessária a redução da dose nos doentes com depuração de creatinina > 20 ml/min.
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). A dose deve ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia em doentes com depuração de creatinina no intervalo de 20 a 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessária a redução da dose para doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina > 50 ml/min). A segurança e eficácia de 1,5 mg não foram estudadas (ver secção 4.4).

Afeção hepática

- *Prevenção de DTV e tratamento de AI/NSTEMI e STEMI*– Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Em doentes com afeção hepática grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução uma vez que este grupo de doentes não foi estudado (ver secções 4.4 e 5.2).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – A segurança e eficácia do fondaparinux em doentes com afeção hepática grave não foram estudadas, pelo que não é recomendado o uso de fondaparinux nestes doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica – Fondaparinux não é recomendado em crianças com idade inferior a 17 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Baixo peso corporal

- *Prevenção de DTV e tratamento de AI/NSTEMI e STEMI* – Os doentes com peso corporal < 50 kg têm maior risco de sofrer hemorragias. A eliminação do fondaparinux diminui com o peso. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – A segurança e eficácia do fondaparinux em doentes com peso corporal inferior a 50 kg não foram estudadas, pelo que não é recomendado o uso de fondaparinux nestes doentes (ver secção 4.4).

Modo de administração

- *Administração por via subcutânea*
Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado. Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais direita e esquerda da parede abdominal. Para evitar perda do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.
- *Administração por via intravenosa (apenas para a primeira dose em doentes com STEMI)*
A administração por via intravenosa deve ser efetuada através de uma linha intravenosa já existente quer diretamente quer usando um pequeno volume (25 ou 50 ml) de um *minibag* salino a 0,9%. Para evitar a perda do fármaco durante a utilização da seringa pré-cheia, a bolha de ar existente na seringa não deve ser expelida antes da administração. O tubo intravenoso deve ser bem enxaguado com a solução salina após a administração para garantir que todo o fármaco foi administrado. Se administrado por meio de um *minibag*, a perfusão deve ser efetuada durante 1 a 2 minutos.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listado na secção 6.1
- hemorragia ativa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave definido pela depuração da creatinina <20 ml/min.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux não pode ser administrado por via intramuscular.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas < 50000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal ativa e hemorragia intracraniana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Na profilaxia da DTV – Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Quando for necessária terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K, estes devem ser administrados de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfinpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

No tratamento da AI/NSTEMI e STEMI – Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos que possam aumentar o risco de hemorragia (tal como inibidores GPIIb/IIIa ou trombolíticos).

Para o tratamento de trombose venosa superficial – Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber tratamento concomitante com outros medicamentos que aumentem o risco de hemorragia.

ICP e risco de desenvolver trombos no cateter

Em doentes STEMI que irão ser sujeitos a uma ICP primária, a utilização de fondaparinux antes ou durante a ICP não é recomendada. Igualmente, em doentes com AI/NSTEMI com condições de risco de vida que necessitem de revascularização urgente, a utilização de fondaparinux antes e durante a ICP não é recomendada. Estes são os doentes com angina de peito refractária ou recorrente associada a desvios ST dinâmicos, insuficiência cardíaca, arritmias com risco de vida ou instabilidade hemodinâmica.

Nos doentes com AI/NSTEMI e STEMI que irão ser sujeitos a uma ICP não-primária, a utilização de fondaparinux como único anticoagulante durante a ICP não é recomendada devido ao risco aumentado de desenvolver trombos no cateter (ver ensaios clínicos na secção 5.1). Assim, deve ser administrada HNF adjuvante durante a ICP não-primária de acordo com a prática padrão (ver posologia na secção 4.2).

Doentes com trombose venosa superficial

Deve confirmar-se a presença de trombose venosa superficial a uma distância superior a 3 cm da junção safeno-femoral e deve excluir-se a presença concomitante de TVP por ecografia de compressão ou métodos objetivos antes de se iniciar o tratamento com fondaparinux. Não há dados relativos ao uso do fondaparinux 2,5 mg em doentes com trombose venosa superficial com TVP concomitante ou com trombose venosa superficial a uma distância de até 3 cm da junção safeno-femoral (ver secções 4.2 e 5.1).

A segurança e eficácia do fondaparinux 2,5 mg não foram estudadas nos seguintes grupos: doentes com trombose venosa superficial após escleroterapia ou resultante de complicação derivada de uma linha intravenosa, doentes com historial de trombose venosa superficial nos 3 meses anteriores, doentes com historia de doença tromboembólica venosa nos 6 meses anteriores ou doentes com cancro ativo (ver secções 4.2 e 5.1).

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica, hematomas epidurais ou espinais que podem originar paralisias persistentes ou permanentes não podem ser excluídos com a utilização simultânea de fondaparinux e anestesia raquidiana/epidural ou com a realização de punções lombares. O risco destas situações raras pode aumentar com a utilização pós-operatória de cateteres epidurais ou o uso concomitante de outros medicamentos que interfiram com a hemostase.

Doentes idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux (ver secção 5.2). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Baixo peso corporal

- *Prevenção de DTV e tratamento de AI/NSTEMI e STEMI* – Doentes com peso corporal <50 kg têm um risco hemorrágico aumentado. A eliminação do fondaparinux diminui com o peso do doente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2).
- *Tratamentos de trombose venosa superficial* – Não estão disponíveis dados clínicos referentes ao uso de fondaparinux para o tratamento da trombose venosa superficial em doentes com peso corporal inferior a 50 kg. Deste modo, não é recomendado o uso de fondaparinux para o tratamento de trombose venosa superficial nestes doentes (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Fondaparinux é maioritariamente excretado por via renal.

- *Prevenção de DTV*- Doentes com depuração da creatinina <50 ml/min apresentam risco acrescido de hemorragia e DTV e devem ser tratados com precaução (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2). Existe informação clínica limitada para doentes com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min.

- *Tratamento da AI/NSTEMI e STEMI* - Para o tratamento da AI/NSTEMI e STEMI, existe informação clínica limitada disponível sobre o uso de fondaparinux 2,5 mg em dose única diária em doentes com depuração de creatinina entre 20 e 30 ml/min. Assim o médico deverá determinar se o benefício do tratamento supera o risco (ver secções 4.2 e 4.3).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). A dose deve ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia em doentes com depuração de creatinina no intervalo de 20 a 50 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2). A segurança e eficácia de 1,5 mg não foram estudadas.

Afeção hepática grave

- *Prevenção de DVT e tratamento de AI/NSTEMI e STEMI* – Não é necessário realizar ajuste de dose de fondaparinux. Contudo, a utilização de fondaparinux deve ser ponderada em virtude do risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de fatores de coagulação em doentes com afeção hepática grave. (ver secção 4.2).
- *Tratamento de trombose venosa superficial* – Não estão disponíveis dados clínicos referentes ao uso de fondaparinux para o tratamento da trombose venosa superficial em doentes com afeção hepática grave. Deste modo, não é recomendado o uso de fondaparinux para o tratamento de trombose venosa superficial nestes doentes (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina

Fondaparinux deve ser administrado com precaução nos doentes com história de TIH. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II. Fondaparinux não se liga ao fator plaquetário 4 e não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. Contudo, foram recebidas notificações espontâneas raras de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Alergia ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia pode conter borracha de látex natural seca que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias. (ver secção 4.4).

Os anticoagulantes orais (varfarina), antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico), AINEs (piroxicam) e digoxina não interagem com a farmacocinética de fondaparinux. A dose de fondaparinux (10 mg) nos estudos de interação foi superior à dose recomendada nas presentes indicações. Fondaparinux não influencia o INR da varfarina nem o tempo de hemorragia sob tratamento com ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

Terapêutica de seguimento com outro fármaco anticoagulante

Se o tratamento de seguimento for iniciado com heparina ou HBPM, a primeira injeção deve, de uma forma geral, ser administrada um dia após a última injeção de fondaparinux.

Se for necessário tratamento de seguimento com antagonistas da vitamina K, o tratamento com fondaparinux deve ser continuado até que se atinja o valor de INR pretendido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de fondaparinux em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, desenvolvimento

embrionário/fetal, o parto e o desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do fondaparinux na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas graves notificadas com maior frequência com o fondaparinux são complicações hemorrágicas (em vários locais, incluindo casos raros de hemorragias intracranianas/intracerebrais e retroperitoneais) e anemia. O fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam maior risco de hemorragia (ver secção 4.4).

A segurança de fondaparinux foi avaliada em:

- 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas AI ou NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 doentes tratados para o tromboembolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml e Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico ou médico das indicações. O perfil de acontecimentos adversos notificado no programa dos síndromes coronários agudos é consistente com as reações adversas do medicamento identificadas para a profilaxia da DTV. As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Infeções e infestações</i>			infeções no local da ferida no pós-operatório

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes (≥1/100, <1/10)	pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	raros (≥1/10 000, <1/1000)
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	anemia, hemorragia no pós-operatório, hemorragia útero-vaginal*, hemoptise, hematúria, hematoma, hemorragia gengival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrose*, hemorragia ocular*, equimoses*	trombocitopenia, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação	hemorragia retroperitoneal*, hemorragia hepática, intracraniana/intracerebral*
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			reações alérgicas (incluindo notificações muito raras de angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			hipocaliemia, aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ^{1*}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		cefaleias	ansiedade, confusão, tonturas, sonolência, vertigens
<i>Vasculopatias</i>			hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		dispneia	tosse
<i>Doenças gastrointestinais</i>		náuseas, vômitos	dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>		alteração dos testes da função hepática, aumento das enzimas hepáticas	bilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		erupções cutâneas eritematosas, prurido	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		edema, edema periférico, dor, febre, dor no peito, secreção no local da ferida	reação no local da injeção, dor na perna, fadiga, rubor, síncope, rubor facial, edema genital

⁽¹⁾ Nnp significa nitrogénio-não-proteico, tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* As reações adversas do medicamento ocorreram em doses mais elevadas de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml e 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

A hemorragia foi um acontecimento adverso frequente notificado nos doentes com AI/NSTEMI e STEMI. A incidência de hemorragia grave associada foi 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) até e incluindo o Dia 9 no estudo de Fase III de AI/NSTEMI, e a incidência de hemorragia grave associada pelo critério modificado de Trombólise no Enfarte do Miocárdio (TIMI) foi 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (controlo [HNF/placebo]) até e incluindo o Dia 9 no estudo de Fase III de STEMI.

No estudo de Fase III de AI/NSTEMI os acontecimentos adversos não hemorrágicos mais frequentes (notificados em pelo menos 1% dos indivíduos com fondaparinux) foram dor de cabeça, dor no peito e fibrilhação auricular.

No estudo de Fase III nos doentes com STEMI, os acontecimentos adversos mais frequentes notificados não hemorrágicos (notificados em pelo menos 1% dos indivíduos com fondaparinux) foram fibrilhação auricular, pirexia, dor no peito, dor de cabeça, taquicardia ventricular, vômitos e hipotensão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia. Não se conhece um antídoto para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa, mediada pela antitrombina III (ATIII). Ao ligar-se seletivamente à ATIII, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Fator Xa pela ATIII. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. Fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não tem efeito nas plaquetas.

Na dose de 2,5 mg, fondaparinux não afeta os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de coagulação ativado (aTC) ou o tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR) de testes no plasma, nem a atividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. Contudo foram recebidas notificações espontâneas raras de prolongamento do aPTT.

Fondaparinux não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Contudo, foram raramente recebidas notificações espontâneas de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Prevenção da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias

O programa clínico de fondaparinux foi desenhado para demonstrar a eficácia de fondaparinux na profilaxia da doença tromboembólica venosa (DTV), i.e., trombose venosa profunda proximal e distal (TVP) e embolismo pulmonar (EP) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fratura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca.

Mais de 8000 doentes (fratura da anca - 1711, artroplastia da anca – 5829, grande cirurgia do joelho – 1367) foram estudados em ensaios clínicos controlados de Fase II e III. Fondaparinux 2,5 mg numa administração diária única iniciada 6-8 horas após a cirurgia, foi comparado com enoxaparina 40 mg numa administração diária única iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou duas administrações diárias de 30 mg iniciadas 12-24 horas após a cirurgia.

Na análise agrupada destes estudos, o esquema terapêutico recomendado de fondaparinux versus enoxaparina foi associado com uma diminuição significativa (54% [IC 95%, 44%; 63%]) na taxa de DTV avaliada até ao dia 11 após cirurgia, independentemente do tipo de cirurgia efetuado. A maioria dos parâmetros de avaliação foram diagnosticados através de uma venografia pré-agendada e consistiram principalmente na TVP distal, mas a incidência da TVP proximal foi também significativamente reduzida. A incidência de DTV sintomática, incluindo EP não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento.

Nos estudos versus enoxaparina 40 mg numa administração diária única iniciada 12 horas antes da cirurgia, foi observada hemorragia grave em 2,8% dos doentes com fondaparinux tratados com a dose recomendada, comparada com 2,6% com enoxaparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados até 24 dias após profilaxia inicial de 1 semana

Num ensaio clínico em dupla ocultação e aleatorizado, 737 doentes foram tratados com fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária durante 7 +/- 1 dia após cirurgia da fratura da anca. No final deste período, 656 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária ou placebo, por um período adicional de 21 +/- 2 dias. Fondaparinux originou uma redução muito significativa na taxa global de tromboembolismo venoso (DTV) comparativamente ao placebo [3 doentes (1,4%) versus 77 (35%), respetivamente]. A maioria (70/80) dos eventos de tromboembolismo venoso (DTV) registados foi detetada através de venografia em casos não sintomáticos de TVP. Fondaparinux também originou uma diminuição significativa na taxa de tromboembolismo venoso (DTV) sintomático (TVP e/ou EP) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) doentes, respetivamente], incluindo dois casos fatais de EP referidos no grupo placebo. Ocorreram hemorragias graves, todas no local cirúrgico e não fatais, em 8 doentes (2,4%) tratados com fondaparinux 2,5 mg comparativamente a 2 (0,6%) com placebo.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 2927 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg uma vez por dia ou 5000 UI de dalteparina uma vez por dia, com uma administração de 2500 UI no pré-operatório e a primeira administração de 2500 UI no pós-operatório, durante 7 ± 2 dias. Os principais tipos de cirurgia foram cólon/retal, gástrica, hepática, colecistectomia ou outra biliar. 69% dos doentes foram submetidos a cirurgia por cancro. Os doentes submetidos a cirurgia urológica (diferente do rim) ou ginecológica, laparoscopia ou cirurgia vascular não foram incluídos no ensaio clínico.

Neste ensaio clínico, a incidência total de DTV foi de 4,6% (47/1027) com fondaparinux, versus 6,1% (62/1021) com dalteparina: redução da taxa de probabilidade [IC 95%] = -25,8% [-49,7%; 9,5%]. A diferença nos índices totais de DTV entre os grupos em tratamento, que não foi estatisticamente significativa, foi principalmente devida a uma redução de TVP distal assintomática. A incidência de

TVP sintomática foi semelhante entre os grupos em tratamento: 6 doentes (0,4%) no grupo de fondaparinux vs 5 doentes (0,3%) no grupo de dalteparina. No grande subgrupo dos doentes sujeitos a cirurgia oncológica (69% da população dos doentes), o índice de DTV foi de 4,7% no grupo de fondaparinux, versus 7,7% no grupo de dalteparina.

Foram observadas grandes hemorragias em 3,4% dos doentes no grupo de fondaparinux e em 2,4% dos do grupo de dalteparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas devido a mobilidade restrita durante doença aguda

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 839 doentes foram aleatorizados para serem tratados com fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia ou com placebo durante 6 a 14 dias. Este estudo incluiu doentes não cirúrgicos com doença aguda, com idade ≥ 60 anos, que necessitavam de repouso absoluto pelo menos durante 4 dias, e doentes hospitalizados com insuficiência cardíaca congestiva classes NYHA III/IV e/ou doença respiratória aguda e/ou infeção aguda ou doença inflamatória. Fondaparinux reduziu significativamente a taxa global de DTV quando comparado com o placebo [18 doentes (5,6%) vs 34 doentes (10,5%), respetivamente]. A maioria dos eventos foi TVP distal assintomática. Fondaparinux também reduziu significativamente a taxa do EP fatal associado [0 doentes (0,0%) vs 5 doentes (1,2%), respetivamente]. Foram observadas grandes hemorragias em 1 doente (0,2%) de cada grupo.

Tratamento da angina instável ou enfarte de miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/NSTEMI)

O OASIS 5 foi um estudo de dupla ocultação, aleatorizado, de não-inferioridade com 2,5 mg de fondaparinux por via subcutânea em dose única diária versus 1 mg/kg de enoxaparina por via subcutânea, duas vezes por dia, realizado em aproximadamente 20 000 doentes com AI/NSTEMI. Todos os doentes receberam tratamento médico padrão para a AI/NSTEMI, com 34% dos doentes sujeitos a ICP e 9% sujeitos a CABG. A duração média do tratamento foi de 5,5 dias no grupo do fondaparinux e 5,2 dias no grupo da enoxaparina. Caso fosse realizada a ICP, os doentes recebiam fondaparinux por via intravenosa (doentes fondaparinux) ou HNF por via intravenosa com ajuste por peso (doentes enoxaparina) como terapêutica adjuvante, dependendo da altura desde a última dose por via subcutânea e da utilização planeada do inibidor da GP IIb/IIIa. A idade média dos doentes foi 67 anos, e aproximadamente 60% tinham pelo menos 65 anos de idade. Aproximadamente 40% e 17% dos doentes tinham compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina ≥ 50 a <80 ml/min) ou moderado (depuração de creatinina ≥ 30 a <50 ml/min), respetivamente.

Os indicadores primários definidos eram compostos por morte, enfarte do miocárdio (EM) e isquémia refractária (IR) dentro dos 9 dias de aleatorização. Dos doentes no grupo de fondaparinux, 5,8% manifestou um efeito no Dia 9, em comparação com 5,7% para os doentes tratados com enoxaparina (taxa de risco 1,01, IC 95%, 0,90, 1,13, valor de p unilateral não-inferior = 0,003).

Cerca do Dia 30, a incidência de todas as causas de mortalidade foi significativamente reduzida desde 3,5% na enoxaparina para 2,9% no fondaparinux (taxa de risco 0,83, IC 95%, 0,71; 0,97, $p = 0,02$). Os efeitos na incidência do EM e IR não foram estatisticamente diferentes nos grupos de tratamento com fondaparinux e enoxaparina.

No Dia 9 a incidência de hemorragia grave com fondaparinux e enoxaparina foi de 2,1% e 4,1%, respetivamente (taxa de risco 0,52, IC 95%, 0,44; 0,61, $p < 0,001$).

Os resultados de eficácia e resultados na hemorragia grave foram consistentes através dos sub-grupos pré-especificados tais como idosos, doentes com compromisso renal, tipo de medicação de inibidores da agregação plaquetária concomitantes (aspirina, tienopiridinas ou inibidores da GP IIb/IIIa).

No subgrupo dos doentes tratados com fondaparinux ou enoxaparina que foram submetidos a ICP, 8,8% e 8,2% dos doentes respetivamente, sofreram morte/EM/IR dentro dos 9 dias da aleatorização (taxa de risco 1,08, IC 95%, 0,92; 1,27). Neste subgrupo, a incidência de hemorragia grave com

fondaparinux e enoxaparina no Dia 9 foi de 2,2% e 5,0% respetivamente (taxa de risco 0,43, IC 95%, 0,33; 0,57). Nos doentes submetidos a uma ICP, a incidência do indicador primário de desenvolvimento de trombos no cateter foi de 1,0% vs 0,3% nos indivíduos que administraram fondaparinux vs enoxaparina, respetivamente.

Tratamento da angina instável (AI) ou enfarte de miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI) em doentes submetidos a uma ICP posterior com HNF adjuvante

Num ensaio clínico com 3235 doentes AI/NSTEMI de alto risco, agendados para uma angiografia e tratados com fonaparinux sem ocultação (OASIS 8 e FUTURA), os 2026 doentes referenciados para uma ICP foram aleatorizados para administrar um de dois regimes com a dose de HNF adjuvante em dupla ocultação. Todos os doentes recrutados administraram 2,5 mg de fondaparinux por via subcutânea, uma vez por dia, durante até 8 dias ou até a alta hospitalar. Os doentes aleatorizados administraram um regime de “baixa dose” de HNF (50 U/kg independentemente da utilização planeada de GPIIb/IIIa; não orientada pelo tempo de coagulação (TC)) ou um regime de “dose padrão” de HNF (sem utilização de GPIIb/IIIa: 85 U/kg, orientada pelo tempo de coagulação (TC); utilização planeada de GPIIb/IIIa: 60 U/kg, orientada pelo tempo de coagulação (TC)), imediatamente antes do início da ICP.

As características basais e a duração do tratamento com fondaparinux foram comparáveis em ambos os grupos de HNF. Nos indivíduos aleatorizados para o regime de “dose padrão” de HNF ou de “baixa dose” de HNF, a dose mediana de HNF foi de 85 U/kg e 50 U/kg, respetivamente.

O resultado primário foi o composto por hemorragias graves ou ligeiras no peri-ICP (definido como tempo de aleatorização até 48 horas após a ICP), ou complicações vasculares no local de acesso graves.

Resultados	Incidência		Odds Ratio ¹ (IC 95%)	valor de p
	Dose baixa de HNF N = 1024	Dose padrão de HNF N = 1002		
Primário Hemorragias graves ou ligeiras peri-ICP, ou complicações vasculares no local de acesso graves	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Secundário Hemorragias graves peri-ICP	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Hemorragias ligeiras peri-ICP	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Complicações vasculares no local de acesso graves	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Hemorragias graves peri-ICP ou morte, EM ou RVA ao dia 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Morte, EM ou RVA ao dia 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Dose baixa/Dose padrão

Nota: EM – enfarte do miocárdio. RVA - revascularização do vaso alvo

A incidência do indicador primário de desenvolvimento de trombos no cateter foi de 0,1% (1/1002) e 0,5% (5/1024), em doentes aleatorizados para a “dose padrão” e “dose baixa” de HNF, respetivamente, durante a ICP.

Quatro (0,3%) dos doentes não aleatorizados apresentaram trombos no cateter de diagnóstico durante a angiografia coronária. Doze (0,37%) doentes recrutados apresentaram trombos na bainha arterial, dos quais 7 foram notificados durante a angiografia e 5 durante a ICP.

Tratamento do enfarte de miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI)

O OASIS 6 foi um ensaio clínico com dupla ocultação, aleatorizado, realizado para avaliar a segurança e eficácia de fondaparinux 2,5 mg em dose única diária, versus tratamento usual (placebo (47%) ou HNF (53%) em aproximadamente 12.000 doentes com STEMI. Todos os doentes receberam tratamento padrão para STEMI, incluindo ICP primária (31%), trombolíticos (45%) ou sem reperfusão

(24%). Dos doentes tratados com trombolíticos, 84% foram tratados com um fármaco específico não-fibrinolítico (principalmente estreptoquinase). A duração média do tratamento foi de 6,2 dias com fondaparinux. A idade média dos doentes foi de 61 anos, e aproximadamente 40% tinha pelo menos 65 anos de idade. Aproximadamente 40% e 14% dos doentes tinha compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min) ou moderado (depuração de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min), respetivamente.

O objetivo primário foi um objetivo composto por morte e EM recorrente (re-EM) dentro dos 30 dias de aleatorização. A incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida desde 11,1% para o grupo controlo até 9,7% para o grupo de fondaparinux (taxa de risco 0,86, IC 95%, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). No estrato predefinido, comparando fondaparinux com o placebo (i.e. doentes tratados com fibrinolíticos não específicos (77,3%), sem reperfusão (22%), fibrinolíticos específicos (0,3%), ICP primária (0,4%), a incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida de 14,0% para o placebo para 11,3% (taxa de risco 0,80, IC 95%, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). No estrato predefinido, comparando fondaparinux com HNF (doentes tratados com ICP primária (58,5%), fibrinolíticos específicos (13%), fibrinolíticos não específicos (2,6%) e sem reperfusão (25,9%)), os efeitos de fondaparinux e HNF na incidência de morte/re-EM no Dia 30 não foram estatisticamente diferentes: respetivamente, 8,3% vs 8,7% (taxa de risco 0,94, IC 95%, 0,79; 1,11 $p = 0,460$). Contudo, neste estrato, no subgrupo de população submetida a trombólise ou sem reperfusão (i.e. doentes que não irão ser sujeitos a IPC primária), a incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida de 14,3% com HNF para 11,5% com fondaparinux (taxa de risco 0,79, IC 95%, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

A incidência de todas as causas de mortalidade no Dia 30 foi também significativamente reduzida de 8,9% para o grupo controlo para 7,8% no grupo de fondaparinux (taxa de risco 0,87, IC 95%, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). A diferença na mortalidade foi estatisticamente significativa no estrato 1 (comparador placebo) mas não no estrato 2 (comparador HNF). Os benefícios na mortalidade demonstrados para o grupo de fondaparinux mantiveram-se até ao fim do seguimento no Dia 180.

Nos doentes revascularizados com um trombolítico, fondaparinux reduziu significativamente a incidência de morte/re-EM no Dia 30 desde 13,6% no grupo controlo para 10,9% (taxa de risco 0,79, IC 95%, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). Entre os doentes inicialmente não sujeitos a reperfusão, a incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida de 15% no grupo controlo para 12,1% no grupo de fondaparinux (taxa de risco 0,79, IC 95%, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). Nos doentes tratados com ICP primária, a incidência de morte/re-EM no Dia 30 não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos [6,0% no grupo do fondaparinux vs 4,8% no grupo controlo; taxa de risco 1,26, IC 95%, 0,96; 1,66].

No Dia 9, 1,1% dos doentes tratados com fondaparinux e 1,4% dos doentes controlo manifestaram hemorragia severa. Nos doentes que administraram um trombolítico, ocorreu hemorragia grave em 1,3% dos doentes fondaparinux e em 2,0% dos controlos. Nos doentes que inicialmente não foram sujeitos a reperfusão, a incidência de hemorragia grave foi de 1,2% para fondaparinux vs 1,5% para os controlos. Dos doentes submetidos a ICP primária, a incidência de hemorragia grave foi de 1,0% para fondaparinux e 0,4% para os controlos.

Nos doentes sujeitos a uma ICP primária, a incidência de desenvolvimento de trombos no cateter foi de 1,2% vs 0% nos indivíduos de fondaparinux vs os indivíduos do controlo, respetivamente.

Os resultados de eficácia e os resultados para hemorragia grave foram consistentes através dos subgrupos pré-especificados tais como os idosos, doentes com compromisso renal, tipo de inibidores de agregação plaquetária concomitantes (aspirina, tienopiridinas).

Tratamento de doentes com trombose venosa superficial aguda, sintomática e espontânea, sem trombose venosa profunda (TVP) concomitante

Um ensaio clínico aleatorizado em dupla ocultação (CALISTO) incluiu 3002 doentes com trombose venosa superficial, aguda, sintomática, isolada e espontânea dos membros inferiores, com pelo menos 5 cm de comprimento, confirmado por ecografia de compressão. Os doentes não eram incluídos se tivessem TVP concomitante ou trombose venosa superficial a uma distância de 3 cm da junção safeno-

femoral. Os doentes eram excluídos se tivessem afeção hepática grave, compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), baixo peso corporal (< 50 kg), cancro ativo, EP sintomática ou historial recente de TVP/EP (< 6 meses) ou trombose venosa superficial (< 90 dias) ou trombose venosa superficial associada a escleroterapia ou a uma complicação com a linha IV ou se corressem risco elevado de hemorragia.

Os doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg uma vez por dia ou placebo durante 45 dias, para além de meias elásticas, analgésicos e/ou anti-inflamatórios AINEs de aplicação tópica. O acompanhamento continuou até ao Dia 77. A população do estudo era constituída por 64% de mulheres, com uma mediana de idades de 58 anos, 4,4% apresentavam uma depuração de creatinina < 50 ml/min.

O resultado primário da eficácia, um composto de EP sintomática, TVP sintomática, extensão de trombose venosa superficial sintomática, recorrência de trombose venosa superficial sintomática ou morte até ao Dia 47, foi significativamente reduzido de 5,9% nos doentes com placebo para 0,9% nos doentes que receberam fondaparinux 2,5 mg (redução do risco relativo: 85,2%, IC 95%, 73,7% a 91,7% [$p < 0,001$]). A incidência de cada componente tromboembólico do resultado primário também foi significativamente reduzida nos doentes que receberam fondaparinux, da seguinte forma: EP sintomática [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], TVP sintomática [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); redução do risco relativo 83,4% ($p < 0,001$)], extensão de trombose venosa superficial sintomática [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); redução do risco relativo 92,2% ($p < 0,001$)], recorrência de trombose venosa superficial sintomática [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); redução do risco relativo 79,2% ($p < 0,001$)].

As taxas de mortalidade foram baixas e semelhantes entre os grupos de tratamento, com 2 (0,1%) mortes no grupo do fondaparinux *versus* 1 (0,1%) morte no grupo do placebo.

A eficácia foi mantida até ao Dia 77 e foi consistente em todos os sub-grupos predefinidos, incluindo doentes com veias varicosas e doentes com trombose venosa superficial situada abaixo do joelho.

Ocorreu hemorragia grave durante o tratamento em 1 (0,1%) doente a tomar fondaparinux e em 1 (0,1%) doente a tomar placebo. Ocorreu hemorragia não grave clinicamente relevante em 5 (0,3%) doentes que receberam fondaparinux e 8 (0,5%) doentes que receberam placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária subcutânea, o estado estacionário dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fratura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado estacionário são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o fator 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da ATIII, não se espera interação com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Biotransformação

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado e em particular que origine metabolitos ativos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais

Doentes pediátricos - Fondaparinux não foi investigado neste grupo na prevenção da DTV ou no tratamento da trombose venosa superficial ou no síndrome coronário agudo .

Doentes idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos submetidos a cirurgia ortopédica, a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semivida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave.

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça - Não foram realizados estudos farmacocinéticos prospetivos relativos à raça. No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Afeção hepática - Após a administração por via subcutânea de uma dose única de fondaparinux em indivíduos com afeção hepática moderada (Categoria B *Child-Pugh*), a C_{max} e AUC totais (i.e. ligado e não ligado) diminuíram, respetivamente, em 22% e 39%, comparativamente aos indivíduos com a função hepática normal. As concentrações plasmáticas inferiores de fondaparinux foram atribuídas à reduzida ligação a ATIII secundária à inferior concentração plasmática da ATIII nos indivíduos com afeção hepática resultando assim num aumento da depuração renal do fondaparinux. Conseqüentemente, espera-se que as concentrações de fondaparinux não ligado não se encontrem alteradas nos indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada e por conseguinte, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste da dose.

A farmacocinética do fondaparinux não foi estudada nos doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade reprodutiva devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis.
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Se o fondaparinux sódico for adicionado a um *minibag* salino a 0,9%, a perfusão deve ser preferencialmente administrada imediatamente, mas pode ser armazenado à temperatura ambiente até 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Arixtra está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias. Existem dois tipos de seringas:

- seringas com um êmbolo azul e um sistema de segurança automático
- seringas com um êmbolo azul e um sistema de segurança manual.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica. A administração por via intravenosa deve ser realizada através de uma linha intravenosa existente, quer diretamente ou utilizando um pequeno volume (25 ou 50 ml) de um *minibag* salino a 0,9%.

As soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração para detetar partículas em suspensão e / ou descoloração.

As instruções para autoadministração por injeção por via subcutânea estão incluídas no Folheto Informativo.

O sistema de proteção da agulha das seringas pré-cheias de Arixtra foi equipado com um sistema de segurança para proteger de picadas acidentais posteriores à administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2002
Data da última renovação: 21 de março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arixtra 5 mg/0,4 ml solução injetável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 5 mg de fondaparinux sódico em 0,4 ml de solução injetável.

Excipiente(s) com efeito conhecido: contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de adultos com Trombose Venosa Profunda (TVP) aguda e tratamento de Embolia Pulmonar (EP) aguda, exceto em doentes hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de fondaparinux é de 7,5 mg (para doentes com peso corporal ≥ 50 , ≤ 100 kg) uma vez por dia administrada por via subcutânea. Para doentes com peso corporal < 50 kg, a dose recomendada é de 5 mg. Para doentes com peso corporal > 100 kg, a dose recomendada é de 10 mg.

O tratamento deve ser mantido pelo menos durante 5 dias e até anticoagulantes orais adequados sejam estabelecidos (Ratio Internacional Normalizado de 2 a 3). A administração concomitante de anticoagulantes orais deverá ser iniciada o mais depressa possível e é normalmente iniciada até 72 horas. A duração média de tratamento nos ensaios clínicos foi de 7 dias e a experiência clínica para além de 10 dias é limitada.

Grupos especiais:

Doentes idosos - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com idade ≥ 75 anos deve-se utilizar fondaparinux com precaução uma vez que a função renal diminui com a idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.4).

Não existe experiência em doentes do subgrupo com peso corporal elevado (> 100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Neste subgrupo, após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.4).

Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

Afeção hepática - Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Em doentes com afeção hepática grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução uma vez que este grupo de doentes não foi estudado (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica – Fondaparinux não é recomendado em crianças com idade inferior a 17 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado.

Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais direita e esquerda da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na secção 6.1
- hemorragia ativa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

A experiência na utilização de fondaparinux no tratamento de doentes hemodinamicamente instáveis é limitada e não existe experiência em doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50 000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal ativa e hemorragia intracraniana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Tal como outros anticoagulantes, fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia (< 3 dias) e tenha sido estabelecida apenas uma única vez hemostase cirúrgica.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Durante o tratamento da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) deve ser administrada terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes a administrar tratamento para Doença Tromboembólica Venosa (DTV), em vez de profilaxia, não deve ser utilizada anestesia raquidiana/epidural em caso de procedimentos cirúrgicos.

Doentes idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux. (ver secção 5.2). Verificaram-se incidentes de hemorragia em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV ou EP e com idade <65 anos, 65-75 e >75 anos de 3,0%, 4,5% e 6,5% respetivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,5%, 3,6% e 8,3% respetivamente, enquanto que a incidência em doentes tratados com o regime posológico recomendado de HNF no tratamento de EP foi de 5,5%, 6,6% e 7,4%, respetivamente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

A experiência clínica em doentes com peso corporal <50 kg é limitada. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução na dose diária de 5 mg nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

O risco de hemorragia aumenta com o aumento do compromisso renal. Fondaparinux é conhecido por ser excretado maioritariamente pelo rim. A incidência de episódios hemorrágicos em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV e EP com função renal normal, insuficiência renal ligeira, moderada ou grave foi de 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) respetivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) respetivamente, e em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de EP com heparina não fracionada foi de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), respetivamente.

Fondaparinux está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e deverá ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). A duração do tratamento não deverá exceder o avaliado durante os ensaios clínicos (média 7 dias) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Não existe experiência no subgrupo de doentes com peso corporal elevado (>100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.2).

Afeção hepática grave

A utilização de fondaparinux deve ser feita com precaução dado o risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de fatores de coagulação em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina

Fondaparinux deve ser administrado com precaução nos doentes com história de TIH. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II. Fondaparinux não se liga ao fator plaquetário 4 e não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. Contudo, foram recebidas notificações espontâneas raras de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Alergia ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha de látex natural seca que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos efetuados com fondaparinux, os anticoagulantes orais (varfarina) não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux; nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou a monitorização da atividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Inibidores da agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico), AINE's (piroxicam) e digoxina não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux. Nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou nem o tempo de hemorragia com tratamento de ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre exposição na gravidez. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto e o desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do fondaparinux na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas graves notificadas com maior frequência com o fondaparinux são complicações hemorrágicas (em vários locais, incluindo casos raros de hemorragias intracranianas/intracerebrais e retroperitoneais). O fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam maior risco de hemorragia (ver secção 4.4).

A segurança de fondaparinux foi avaliada em:

- 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas AI ou NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 doentes tratados para o tromboembolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml e Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico ou médico das indicações. O perfil de acontecimentos adversos notificado no programa dos síndromes coronários agudos é consistente com as reações adversas do medicamento identificadas para a profilaxia da DTV.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
<i>Infeções e infestações</i>			infeções no local da ferida no pós-operatório
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	anemia, hemorragia no pós-operatório, hemorragia útero-vaginal*, hemoptise, hematuria, hematoma, hemorragia gengival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrose*, hemorragia ocular*, equimoses*	trombocitopenia, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação	hemorragia retroperitoneal*, hemorragia hepática, intracraniana/intracerebral*
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			reações alérgicas (incluindo notificações muito raras de angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			hipocaliemia, aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ^{1*}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		cefaleias	ansiedade, confusão, tonturas, sonolência, vertigens
<i>Vasculopatias</i>			hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		dispneia	tosse
<i>Doenças gastrointestinais</i>		náuseas, vômitos	dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>		alteração dos testes da função hepática, aumento das enzimas hepáticas	bilirrubinemia

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes (≥1/100, <1/10)	pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	raros (≥1/10 000, <1/1000)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		erupções cutâneas eritematosas, prurido	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		edema, edema periférico, dor, febre, dor no peito, secreção no local da ferida	reação no local da injeção, dor na perna, fadiga, rubor, síncope, rubor facial, edema genital

⁽¹⁾ *Nnp significa nitrogénio-não-proteico, tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc.*

* *As reações adversas do medicamento ocorreram em doses mais elevadas de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml e 10 mg/0,8 ml.*

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia. Não existe antídoto conhecido para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa, mediada pela antitrombina III (antitrombina). Ao ligar-se seletivamente à antitrombina, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Fator Xa pela antitrombina. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos.

Fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não tem efeito nas plaquetas.

Nas doses utilizadas no tratamento, fondaparinux não afeta, numa amplitude clinicamente relevante, os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de coagulação ativado (aTC) ou o tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR) de testes no plasma, nem a atividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. Contudo foram recebidas notificações espontâneas raras de prolongamento do aPTT. A doses superiores alterações moderadas na APTT podem ocorrer. Nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou significativamente a atividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Fondaparinux não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Contudo, foram raramente recebidas notificações espontâneas de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Ensaio clínico

O programa clínico de fondaparinux para tratamento de Tromboembolismo Venoso foi elaborado para demonstrar a eficácia de fondaparinux no tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Mais de 4.874 doentes foram seguidos em estudos de fase II e fase III de ensaios clínicos.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda

Num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, em doentes com diagnóstico confirmado de Trombose Venosa Profunda (TVP) sintomática aguda comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com enoxaparina sódica 1 mg/kg SC duas vezes ao dia. Um total de 2.192 doentes foi tratado; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 26 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90 ±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à enoxaparina (taxas de DTV de 3,9% e 4,1% respetivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,1% dos doentes, comparando com os 1,2% dos tratados com enoxaparina.

Tratamento de Embolia Pulmonar

Um ensaio clínico aleatorizado, aberto, foi realizado em doentes com EP aguda sintomática. O diagnóstico foi confirmado com testes objetivos (cintigrafia pulmonar, angiografia pulmonar ou TAC espiral). Foram excluídos os doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise. Os doentes aleatorizados poderão ter sido tratados previamente com HNF durante a fase de inclusão, mas doentes tratados durante mais de 24 horas com doses terapêuticas de anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram excluídos. Comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal > 50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com heparina não fracionada IV bólus (5 000 U.I.) seguida de perfusão ajustada para manter um valor controlo de APTT de 1,5-2,5. Um total de 2.184 doentes foram tratados; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 22 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à heparina não fracionada (taxas de DTV de 3,8% e 5,0% respetivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,3% dos doentes, comparando com os 1,1% dos tratados com heparina não fracionada.

Um ensaio clínico piloto de definição de dose e farmacocinético de fondaparinux em crianças com trombose venosa profunda

Num ensaio clínico aberto, fondaparinux foi administrado a 24 doentes pediátricos (n=10, com 1 a ≤ 5 anos de idade pesando entre 8-20 kg; n=7, com 6 a ≤ 12 anos de idade pesando 17-47 kg e n=7 com 13 a ≤ 18 anos de idade pesando entre 47-130 kg) com diagnóstico de trombose venosa no início do ensaio clínico. A maioria dos doentes era hispânica (67%) e 58% eram do sexo masculino.

Fondaparinux foi administrado com a dose inicial de 0,1 mg/kg, por via subcutânea, uma vez por dia, com ajuste de dose para serem atingidas as concentrações máximas de fondaparinux sódico entre 0,5 a 1 mg/l após 4 horas. A mediana da duração do tratamento no ensaio clínico foi de 3,5 dias. A maioria

dos doentes (88%) atingiu as concentrações alvo de fondaparinux às 4 horas após a primeira dose de fondaparinux. Foi notificada hemorragia em dois doentes durante o ensaio clínico. Um manifestou encefalopatia hipertensiva acompanhada de hemorragia intracraniana ao dia 5 do tratamento, resultando na interrupção de fondaparinux. Foram notificadas hemorragias gastrointestinais ligeiras em outro doente ao dia 5 do tratamento que resultou na interrupção temporária de fondaparinux. Não pode ser retirada nenhuma conclusão relativamente à eficácia clínica neste ensaio clínico não controlado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do fondaparinux sódico deriva das concentrações plasmáticas quantificadas através da atividade do fator anti-Xa. Apenas fondaparinux pode ser utilizado para calibrar o ensaio anti-Xa (os parâmetros internacionais de heparina ou HBPM não são adequados para este fim). Como consequência a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas (mg).

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fratura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado de equilíbrio são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

No tratamento de TVP e EP os doentes tratados com fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg inclusive) e 10 mg (peso corporal >100 kg) uma vez por ida, o ajuste posológico ao peso corporal promove exposição similar em todas as categorias de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado de equilíbrio nos doentes com DTV tratados com regime de dose diária são: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Os percentis associados de 5 e 95 são, respetivamente, 0,97 e 1,92 para C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o fator 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da antitrombina, não se espera interação com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Biotransformação

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos ativos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais:

Doentes pediátricos - Está disponível informação limitada nos doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Doentes idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos, submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), e submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semivida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça: não foram realizados estudos farmacocinéticos prospetivos relativos à raça. No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Afeção hepática - Após a administração por via subcutânea de uma dose única de fondaparinux em indivíduos com afeção hepática moderada (Categoria B *Child-Pugh*), a C_{max} e AUC totais (i.e. ligado e não ligado) diminuíram, respetivamente, em 22% e 39%, comparativamente aos indivíduos com a função hepática normal. As concentrações plasmáticas inferiores de fondaparinux foram atribuídas à reduzida ligação a ATIII secundária à inferior concentração plasmática da ATIII nos indivíduos com afeção hepática resultando assim num aumento da depuração renal do fondaparinux. Conseqüentemente, espera-se que as concentrações de fondaparinux não ligado não se encontrem alteradas nos indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada e por conseguinte, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste da dose.

A farmacocinética do fondaparinux não foi estudada nos doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade. Os estudos de toxicidade de dose repetida e de toxicidade reprodutiva não revelaram quaisquer riscos especiais, mas não forneceram informação suficiente no que respeita aos intervalos de segurança devido à exposição limitada em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis.
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Arixtra 5 mg/0,4 ml está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias. Existem dois tipos de seringas:

- seringas com um êmbolo laranja e um sistema de segurança automático
- seringas com um êmbolo laranja e um sistema de segurança manual.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração para detetar partículas em suspensão e / ou descoloração.

As instruções para autoadministração estão incluídas no Folheto Informativo.

As seringas pré-cheias de Arixtra foram desenhadas com um sistema de proteção de agulha para evitar picadas acidentais posteriores à administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Este medicamento destina-se apenas para administração única.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2002

Data da última renovação: 21 de março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solução injetável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 7,5 mg de fondaparinux sódico em 0,6 ml de solução injetável.

Excipiente(s) com efeito conhecido: contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de adultos com Trombose Venosa Profunda (TVP) aguda e tratamento de Embolia Pulmonar aguda, exceto em doentes hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de fondaparinux é de 7,5 mg (para doentes com peso corporal ≥ 50 , ≤ 100 kg) uma vez por dia administrada por via subcutânea. Para doentes com peso corporal < 50 kg, a dose recomendada é de 5 mg. Para doentes com peso corporal > 100 kg, a dose recomendada é de 10 mg.

O tratamento deve ser mantido pelo menos durante 5 dias e até anticoagulantes orais adequados sejam estabelecidos (Ratio Internacional Normalizado de 2 a 3). A administração concomitante de anticoagulantes orais deverá ser iniciada o mais depressa possível e é normalmente iniciada até 72 horas. A duração média de tratamento nos ensaios clínicos foi de 7 dias e a experiência clínica para além de 10 dias é limitada.

Grupos especiais:

Doentes idosos - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com idade ≥ 75 anos deve-se utilizar fondaparinux com precaução uma vez que a função renal diminui com a idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.4).

Não existe experiência em doentes do subgrupo com peso corporal elevado (> 100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Neste subgrupo, após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.4).

Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

Afeção hepática - Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Em doentes com afeção hepática grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução uma vez que este grupo de doentes não foi estudado (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica – Fondaparinux não é recomendado em crianças com idade inferior a 17 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado. Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais direita e esquerda da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na secção 6.1
- hemorragia ativa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

A experiência na utilização de fondaparinux no tratamento de doentes hemodinamicamente instáveis é limitada e não existe experiência em doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50 000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal ativa e hemorragia intracraniana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Tal como outros anticoagulantes, fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia (< 3 dias) e tenha sido estabelecida apenas uma única vez hemostase cirúrgica.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Durante o tratamento da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) deve ser administrada terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes a administrar tratamento para Doença Tromboembólica Venosa (DTV), em vez de profilaxia, não deve ser utilizada anestesia raquidiana/epidural em caso de procedimentos cirúrgicos.

Doentes idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux. (ver secção 5.2). Verificaram-se incidentes de hemorragia em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV ou EP e com idade <65 anos, 65-75 e >75 anos de 3,0%, 4,5% e 6,5% respetivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,5%, 3,6% e 8,3% respetivamente, enquanto que a incidência em doentes tratados com o regime posológico recomendado de HNF no tratamento de EP foi de 5,5%, 6,6% e 7,4%, respetivamente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

A experiência clínica em doentes com peso corporal <50 kg é limitada. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução na dose diária de 5 mg nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

O risco de hemorragia aumenta com o aumento do compromisso renal. Fondaparinux é conhecido por ser excretado maioritariamente pelo rim. A incidência de episódios hemorrágicos em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV e EP com função renal normal, insuficiência renal ligeira, moderada ou grave foi de 3,0% (34/1.132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) respetivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) respetivamente, e em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de EP com heparina não fracionada foi de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), respetivamente.

Fondaparinux está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e deverá ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). A duração do tratamento não deverá exceder o avaliado durante os ensaios clínicos (média 7 dias) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Não existe experiência no subgrupo de doentes com peso corporal elevado (>100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.2).

Afeção hepática grave

A utilização de fondaparinux deve ser feita com precaução dado o risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de fatores de coagulação em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina

Fondaparinux deve ser administrado com precaução nos doentes com história de TIH. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II. Fondaparinux não se liga ao fator plaquetário 4 e não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. Contudo, foram recebidas notificações espontâneas raras de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Alergia ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha de látex natural seca que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos efetuados com fondaparinux, os anticoagulantes orais (varfarina) não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux; nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou a monitorização da atividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Inibidores da agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico), AINE's (piroxicam) e digoxina não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux. Nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou nem o tempo de hemorragia com tratamento de ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre exposição na gravidez. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto e o desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do fondaparinux na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas graves notificadas com maior frequência com o fondaparinux são complicações hemorrágicas (em vários locais, incluindo casos raros de hemorragias intracranianas/intracerebrais e retroperitoneais). O fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam maior risco de hemorragia (ver secção 4.4).

A segurança de fondaparinux foi avaliada em:

- 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas AI ou NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 doentes tratados para o tromboembolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml e Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico ou médico das indicações. O perfil de acontecimentos adversos notificado no programa dos síndromes coronários agudos é consistente com as reações adversas do medicamento identificadas para a profilaxia da DTV.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
<i>Infeções e infestações</i>			infeções no local da ferida no pós-operatório
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	anemia, hemorragia no pós-operatório, hemorragia útero-vaginal*, hemoptise, hematúria, hematoma, hemorragia gengival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrose*, hemorragia ocular*, equimoses*	trombocitopenia, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação	hemorragia retroperitoneal*, hemorragia hepática, intracraniana/intracerebral*
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			reações alérgicas (incluindo notificações muito raras de angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			hipocaliemia, aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ^{1*}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		cefaleias	ansiedade, confusão, tonturas, sonolência, vertigens
<i>Vasculopatias</i>			hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		dispneia	tosse
<i>Doenças gastrointestinais</i>		náuseas, vômitos	dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>		alteração dos testes da função hepática, aumento das enzimas hepáticas	bilirrubinemia

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes (≥1/100, <1/10)	pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	raros (≥1/10 000, <1/1000)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		erupções cutâneas eritematosas, prurido	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		edema, edema periférico, dor, febre, dor no peito, secreção no local da ferida	reação no local da injeção, dor na perna, fadiga, rubor, síncope, rubor facial, edema genital

⁽¹⁾ *Nnp significa nitrogênio-não-proteico, tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc.*

* *As reações adversas do medicamento ocorreram em doses mais elevadas de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml e 10 mg/0,8 ml.*

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia.

Não existe antídoto conhecido para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.

Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa, mediada pela antitrombina III (antitrombina). Ao ligar-se seletivamente à antitrombina, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Fator Xa pela antitrombina. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. Fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não tem efeito nas plaquetas.

Nas doses utilizadas no tratamento, fondaparinux não afeta, numa amplitude clinicamente relevante, os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de coagulação ativado (aTC) ou o tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR) de testes no plasma, nem a atividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. Contudo foram recebidas notificações espontâneas raras de prolongamento do aPTT. A doses superiores alterações moderadas na APTT podem ocorrer. Nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou significativamente a atividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Fondaparinux não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Contudo, foram raramente recebidas notificações espontâneas de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Ensaio clínico

O programa clínico de fondaparinux para tratamento de Tromboembolismo Venoso foi elaborado para demonstrar a eficácia de fondaparinux no tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Mais de 4.874 doentes foram seguidos em estudos de fase II e fase III de ensaios clínicos.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda

Num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, em doentes com diagnóstico confirmado de Trombose Venosa Profunda (TVP) sintomática aguda comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com enoxaparina sódica 1 mg/kg SC duas vezes ao dia. Um total de 2192 doentes foi tratado; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 26 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90 ±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à enoxaparina (taxas de DTV de 3,9% e 4,1% respetivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,1% dos doentes, comparando com os 1,2% dos tratados com enoxaparina.

Tratamento de Embolia Pulmonar

Um ensaio clínico aleatorizado, aberto, foi realizado em doentes com EP aguda sintomática. O diagnóstico foi confirmado com testes objetivos (cintigrafia pulmonar, angiografia pulmonar ou TAC espiral). Foram excluídos os doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise. Os doentes aleatorizados poderão ter sido tratados previamente com HNF durante a fase de inclusão, mas doentes tratados durante mais de 24 horas com doses terapêuticas de anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram excluídos. Comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal > 50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com heparina não fracionada IV bólus (5.000 U.I.) seguida de perfusão ajustada para manter um valor de controlo de APTT de 1,5-2,5. Um total de 2184 doentes foram tratados; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 22 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à heparina não fracionada (taxas de DTV de 3,8% e 5,0% respetivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,3% dos doentes, comparando com os 1,1% dos tratados com heparina não fracionada.

Um ensaio clínico piloto de definição de dose e farmacocinético de fondaparinux em crianças com trombose venosa profunda

Num ensaio clínico aberto, fondaparinux foi administrado a 24 doentes pediátricos (n=10, com 1 a ≤ 5 anos de idade pesando entre 8-20 kg; n=7, com 6 a ≤ 12 anos de idade pesando 17-47 kg e n=7 com 13 a ≤ 18 anos de idade pesando entre 47-130 kg) com diagnóstico de trombose venosa no início do ensaio clínico. A maioria dos doentes era hispânica (67%) e 58% eram do sexo masculino.

Fondaparinux foi administrado com a dose inicial de 0,1 mg/kg, por via subcutânea, uma vez por dia, com ajuste de dose para serem atingidas as concentrações máximas de fondaparinux sódico entre 0,5 a 1 mg/l após 4 horas. A mediana da duração do tratamento no ensaio clínico foi de 3,5 dias. A maioria

dos doentes (88%) atingiu as concentrações alvo de fondaparinux às 4 horas após a primeira dose de fondaparinux. Foi notificada hemorragia em dois doentes durante o ensaio clínico. Um manifestou encefalopatia hipertensiva acompanhada de hemorragia intracraniana ao dia 5 do tratamento, resultando na interrupção de fondaparinux. Foram notificadas hemorragias gastrointestinais ligeiras em outro doente ao dia 5 do tratamento que resultou na interrupção temporária de fondaparinux. Não pode ser retirada nenhuma conclusão relativamente à eficácia clínica neste ensaio clínico não controlado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do fondaparinux sódico deriva das concentrações plasmáticas quantificadas através da atividade do fator anti-Xa. Apenas fondaparinux pode ser utilizado para calibrar o ensaio anti-Xa (os parâmetros internacionais de heparina ou HBPM não são adequados para este fim). Como consequência a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas (mg).

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{\max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{\max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária subcutânea, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{\max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{\max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{\max} (h)-2,8 (18%) e C_{\min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fratura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado de equilíbrio são as seguintes: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

No tratamento de TVP e EP os doentes tratados com fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg inclusive) e 10 mg (peso corporal >100 kg) uma vez por ida, o ajuste posológico ao peso corporal promove exposição similar em todas as categorias de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado de equilíbrio nos doentes com DTV tratados com regime de dose diária são: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{\max} (h) – 2,4 (8%) e C_{\min} (mg/l) – 0,52 (45%). Os percentis associados de 5 e 95 são, respetivamente, 0,97 e 1,92 para C_{\max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 para C_{\min} (mg/l).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o fator 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da antitrombina, não se espera interação com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Biotransformação

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos ativos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais:

Doentes pediátricos - Está disponível informação limitada nos doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Doentes idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos, submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), e submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semivida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça: não foram realizados estudos farmacocinéticos prospetivos relativos à raça.

No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Afeção hepática - Após a administração por via subcutânea de uma dose única de fondaparinux em indivíduos com afeção hepática moderada (Categoria B *Child-Pugh*), a C_{max} e AUC totais (i.e. ligado e não ligado) diminuíram, respetivamente, em 22% e 39%, comparativamente aos indivíduos com a função hepática normal. As concentrações plasmáticas inferiores de fondaparinux foram atribuídas à reduzida ligação a ATIII secundária à inferior concentração plasmática da ATIII nos indivíduos com afeção hepática resultando assim num aumento da depuração renal do fondaparinux.

Conseqüentemente, espera-se que as concentrações de fondaparinux não ligado não se encontrem alteradas nos indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada e por conseguinte, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste da dose.

A farmacocinética do fondaparinux não foi estudada nos doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade. Os estudos de toxicidade de dose repetida e de toxicidade na reprodução não revelaram quaisquer riscos especiais, mas não forneceram informação suficiente no que respeita aos intervalos de segurança devido à exposição limitada em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis.
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias. Existem dois tipos de seringas:

- seringas com um êmbolo magenta e um sistema de segurança automático
- seringas com um êmbolo magenta e um sistema de segurança manual.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração para detetar partículas em suspensão e / ou descoloração.

As instruções para autoadministração estão incluídas no Folheto Informativo.

As seringas pré-cheias de Arixtra foram desenhadas com um sistema de proteção de agulha para evitar injeções acidentais posteriores à administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Este medicamento destina-se apenas para administração única.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

EU/1/02/206/029

EU/1/02/206/030

EU/1/02/206/034

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2002

Data da última renovação: 21 de março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arixtra 10 mg/0,8 ml solução injetável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 10 mg de fondaparinux sódico em 0,8 ml de solução injetável.

Excipiente(s) com efeito conhecido: contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de adultos com Trombose Venosa Profunda (TVP) aguda e tratamento de Embolia Pulmonar aguda, exceto em doentes hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de fondaparinux é de 7,5 mg (para doentes com peso corporal ≥ 50 , ≤ 100 kg) uma vez por dia administrada por via subcutânea. Para doentes com peso corporal < 50 kg, a dose recomendada é de 5 mg. Para doentes com peso corporal > 100 kg, a dose recomendada é de 10 mg.

O tratamento deve ser mantido pelo menos durante 5 dias e até anticoagulantes orais adequados sejam estabelecidos (Ratio Internacional Normalizado de 2 a 3). A administração concomitante de anticoagulantes orais deverá ser iniciada o mais depressa possível e é normalmente iniciada até 72 horas. A duração média de tratamento nos ensaios clínicos foi de 7 dias e a experiência clínica para além de 10 dias é limitada.

Grupos especiais:

Doentes idosos - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com idade ≥ 75 anos deve-se utilizar fondaparinux com precaução uma vez que a função renal diminui com a idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.4).

Não existe experiência em doentes do subgrupo com peso corporal elevado (> 100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Neste subgrupo, após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.4).

Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

Afeção hepática - Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Em doentes com afeção hepática grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução uma vez que este grupo de doentes não foi estudado (ver secções 4.4 e 5.2).

População Pediátrica – Fondaparinux não é recomendado em crianças com idade inferior a 17 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado. Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais direita e esquerda da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na secção 6.1
- hemorragia ativa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

A experiência na utilização de fondaparinux no tratamento de doentes hemodinamicamente instáveis é limitada e não existe experiência em doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50 000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal ativa e hemorragia intracranéa recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Tal como outros anticoagulantes, fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia (< 3 dias) e tenha sido estabelecida apenas uma única vez hemostase cirúrgica.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Durante o tratamento da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) deve ser administrada terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes a administrar tratamento para Doença Tromboembólica Venosa (DTV), em vez de profilaxia, não deve ser utilizada anestesia raquidiana/epidural em caso de procedimentos cirúrgicos.

Dentes idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux. (ver secção 5.2). Verificaram-se incidentes de hemorragia em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV ou EP e com idade <65 anos, 65-75 e >75 anos de 3,0%, 4,5% e 6,5% respetivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,5%, 3,6% e 8,3% respetivamente, enquanto que a incidência em doentes tratados com o regime posológico recomendado de HNF no tratamento de EP foi de 5,5%, 6,6% e 7,4%, respetivamente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

A experiência clínica em doentes com peso corporal <50 kg é limitada. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução na dose diária de 5 mg nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

O risco de hemorragia aumenta com o aumento do compromisso renal. Fondaparinux é conhecido por ser excretado maioritariamente pelo rim. A incidência de episódios hemorrágicos em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV e EP com função renal normal, insuficiência renal ligeira, moderada ou grave foi de 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) respetivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) respetivamente, e em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de EP com heparina não fracionada foi de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), respetivamente.

Fondaparinux está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e deverá ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). A duração do tratamento não deverá exceder o avaliado durante os ensaios clínicos (média 7 dias) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Não existe experiência no subgrupo de doentes com peso corporal elevado (>100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.2).

Afeção hepática grave

A utilização de fondaparinux deve ser feita com precaução dado o risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de fatores de coagulação em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina

Fondaparinux deve ser administrado com precaução nos doentes com história de TIH. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II. Fondaparinux não se liga ao fator plaquetário 4 e não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. Contudo, foram recebidas notificações espontâneas raras de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Alergia ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha de látex natural seca que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos efetuados com fondaparinux, os anticoagulantes orais (varfarina) não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux; nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou a monitorização da atividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Inibidores da agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico), AINE's (piroxicam) e digoxina não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux. Nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou nem o tempo de hemorragia com tratamento de ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre exposição na gravidez. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto e o desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do fondaparinux na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas graves notificadas com maior frequência com o fondaparinux são complicações hemorrágicas (em vários locais, incluindo casos raros de hemorragias intracranianas/intracerebrais e retroperitoneais). O fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam maior risco de hemorragia (ver secção 4.4).

A segurança de fondaparinux foi avaliada em:

- 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml e Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas AI ou NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6036 doentes sujeitos a tratamento de síndromes coronárias agudas STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2517 doentes tratados para o tromboembolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml e Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico ou médico das indicações. O perfil de acontecimentos adversos notificado no programa dos síndromes coronárias agudos é consistente com as reações adversas do medicamento identificadas para a profilaxia da DTV.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
<i>Infeções e infestações</i>			infeções no local da ferida no pós-operatório
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	anemia, hemorragia no pós-operatório, hemorragia útero-vaginal*, hemoptise, hematúria, hematoma, hemorragia gengival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrose*, hemorragia ocular*, equimoses*	trombocitopenia, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação	hemorragia retroperitoneal*, hemorragia hepática, intracraniana/intracerebral*
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			reações alérgicas (incluindo notificações muito raras de angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			hipocaliemia, aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ^{1*}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		cefaleias	ansiedade, confusão, tonturas, sonolência, vertigens
<i>Vasculopatias</i>			hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		dispneia	tosse
<i>Doenças gastrointestinais</i>		náuseas, vômitos	dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>		alteração dos testes da função hepática, aumento das enzimas hepáticas	bilirrubinemia

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	frequentes (≥1/100, <1/10)	pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	raros (≥1/10 000, <1/1000)
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		erupções cutâneas eritematosas, prurido	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		edema, edema periférico, dor, febre, dor no peito, secreção no local da ferida	reação no local da injeção, dor na perna, fadiga, rubor, síncope, rubor facial, edema genital

⁽¹⁾ *Nnp significa nitrogênio-não-proteico, tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc.*

* *As reações adversas do medicamento ocorreram em doses mais elevadas de 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml e 10 mg/0,8 ml.*

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia.

Não existe antídoto conhecido para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.

Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa, mediada pela antitrombina III (antitrombina). Ao ligar-se seletivamente à antitrombina, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Fator Xa pela antitrombina. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos.

Fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não tem efeito nas plaquetas.

Nas doses utilizadas no tratamento, fondaparinux não afeta, numa amplitude clinicamente relevante, os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de coagulação ativado (aTC) ou o tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR) de testes no plasma, nem a atividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. Contudo foram recebidas notificações espontâneas raras de prolongamento do aPTT. A doses superiores alterações moderadas na APTT podem ocorrer. Nos estudos de interação realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou significativamente a atividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Fondaparinux não produz habitualmente reações cruzadas com o soro de doentes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Contudo, foram raramente recebidas notificações espontâneas de TIH em doentes tratados com fondaparinux.

Ensaios clínicos

O programa clínico de fondaparinux para tratamento de Tromboembolismo Venoso foi elaborado para demonstrar a eficácia de fondaparinux no tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Mais de 4.874 doentes foram seguidos em estudos de fase II e fase III de ensaios clínicos.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda

Num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, em doentes com diagnóstico confirmado de Trombose Venosa Profunda (TVP) sintomática aguda comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com enoxaparina sódica 1 mg/kg SC duas vezes ao dia. Um total de 2.192 doentes foi tratado; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 26 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90 ±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à enoxaparina (taxas de DTV de 3,9% e 4,1% respetivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,1% dos doentes, comparando com os 1,2% dos tratados com enoxaparina.

Tratamento de Embolia Pulmonar

Um ensaio clínico aleatorizado, aberto, foi realizado em doentes com EP aguda sintomática. O diagnóstico foi confirmado com testes objetivos (cintigrafia pulmonar, angiografia pulmonar ou TAC espiral). Foram excluídos os doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise. Os doentes aleatorizados poderão ter sido tratados previamente com HNF durante a fase de inclusão, mas doentes tratados durante mais de 24 horas com doses terapêuticas de anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram excluídos. Comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal > 50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com heparina não fracionada IV bólus (5000 U.I.) seguida de perfusão ajustada para manter um valor controlo de APTT de 1,5-2,5. Um total de 2184 doentes foram tratados; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 22 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à heparina não fracionada (taxas de DTV de 3,8% e 5,0% respetivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,3% dos doentes, comparando com os 1,1% dos tratados com heparina não fracionada.

Um ensaio clínico piloto de definição de dose e farmacocinético de fondaparinux em crianças com trombose venosa profunda

Num ensaio clínico aberto, fondaparinux foi administrado a 24 doentes pediátricos (n=10, com 1 a ≤ 5 anos de idade pesando entre 8-20 kg; n=7, com 6 a ≤ 12 anos de idade pesando 17-47 kg e n=7 com 13 a ≤ 18 anos de idade pesando entre 47-130 kg) com diagnóstico de trombose venosa no início do ensaio clínico. A maioria dos doentes era hispânica (67%) e 58% eram do sexo masculino.

Fondaparinux foi administrado com a dose inicial de 0,1 mg/kg, por via subcutânea, uma vez por dia, com ajuste de dose para serem atingidas as concentrações máximas de fondaparinux sódico entre 0,5 a

1 mg/l após 4 horas. A mediana da duração do tratamento no ensaio clínico foi de 3,5 dias. A maioria dos doentes (88%) atingiu as concentrações alvo de fondaparinux às 4 horas após a primeira dose de fondaparinux. Foi notificada hemorragia em dois doentes durante o ensaio clínico. Um manifestou encefalopatia hipertensiva acompanhada de hemorragia intracraniana ao dia 5 do tratamento, resultando na interrupção de fondaparinux. Foram notificadas hemorragias gastrointestinais ligeiras em outro doente ao dia 5 do tratamento que resultou na interrupção temporária de fondaparinux. Não pode ser retirada nenhuma conclusão relativamente à eficácia clínica neste ensaio clínico não controlado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do fondaparinux sódico deriva das concentrações plasmáticas quantificadas através da atividade do fator anti-Xa. Apenas fondaparinux pode ser utilizado para calibrar o ensaio anti-Xa (os parâmetros internacionais de heparina ou HBPM não são adequados para este fim). Como consequência a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas (mg).

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária subcutânea, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fratura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado de equilíbrio são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

No tratamento de TVP e EP os doentes tratados com fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg inclusive) e 10 mg (peso corporal >100 kg) uma vez por ida, o ajuste posológico ao peso corporal promove exposição similar em todas as categorias de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado de equilíbrio nos doentes com DTV tratados com regime de dose diária são: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Os percentis associados de 5 e 95 são, respetivamente, 0,97 e 1,92 para C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o fator 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da antitrombina, não se espera interação com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Biotransformação

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos ativos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado 64-77%.

Grupos especiais

Doentes pediátricos - Está disponível informação limitada nos doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Doentes idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos, submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), e submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semivida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça: não foram realizados estudos farmacocinéticos prospetivos relativos à raça. No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Afeção hepática - Após a administração por via subcutânea de uma dose única de fondaparinux em indivíduos com afeção hepática moderada (Categoria B *Child-Pugh*), a C_{max} e AUC totais (i.e. ligado e não ligado) diminuíram, respetivamente, em 22% e 39%, comparativamente aos indivíduos com a função hepática normal. As concentrações plasmáticas inferiores de fondaparinux foram atribuídas à reduzida ligação a ATIII secundária à inferior concentração plasmática da ATIII nos indivíduos com afeção hepática resultando assim num aumento da depuração renal do fondaparinux. Conseqüentemente, espera-se que as concentrações de fondaparinux não ligado não se encontrem alteradas nos indivíduos com afeção hepática ligeira a moderada e por conseguinte, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste da dose.

A farmacocinética do fondaparinux não foi estudada nos doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade. Os estudos de toxicidade de dose repetida e de toxicidade na reprodução não revelaram quaisquer riscos especiais, mas não forneceram informação suficiente no que respeita aos intervalos de segurança devido à exposição limitada em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis.
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Arixtra 10 mg/0,8 ml está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias. Existem dois tipos de seringas:

- seringas com um êmbolo violeta e um sistema de segurança automático
- seringas com um êmbolo violeta e um sistema manual de segurança.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração para detetar partículas em suspensão e / ou descoloração.

As instruções para autoadministração estão incluídas no Folheto Informativo.

As seringas pré-cheias de Arixtra foram desenhadas com um sistema de proteção de agulha para evitar picadas acidentais posteriores à administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Este medicamento destina-se apenas para administração única.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,

DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

EU/1/02/206/031

EU/1/02/206/032

EU/1/02/206/035

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de março de 2002

Data da última renovação: 21 de março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE (S)RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solução injetável
fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,3 ml) contém 1,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A proteção da agulha da seringa contém látex. Pode causar reações alérgicas graves.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/206/005 - 2 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/006 - 7 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/007 - 10 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/008 - 20 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança

EU/1/02/206/024 - 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/025 - 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/026 - 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

arixtra 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solução injetável
fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 2,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheia com sistema manual de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A proteção da agulha da seringa contém látex. Pode causar reações alérgicas graves.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/206/001 - 2 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/002 - 7 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/003 - 10 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/004 - 20 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança

EU/1/02/206/021 - 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/022 - 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/023 - 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

arixtra 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arixtra 5 mg/0,4 ml solução injetável
fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,4 ml) contém 5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Peso corporal inferior a 50 kg.

A proteção da agulha da seringa contém látex. Pode causar reações alérgicas graves.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/206/009 - 2 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/010 - 7 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/011 - 10 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/018 – 20 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança

EU/1/02/206/027 - 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/028 - 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/033 - 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

arixtra 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Arixtra 5 mg/0,4 ml injetável
fondaparinux Na

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solução injetável
fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,6 ml) contém 7,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Peso corporal entre 50 kg-100 kg.

A proteção da agulha da seringa contém látex. Pode causar reações alérgicas graves.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/206/012 - 2 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/013 - 7 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/014 - 10 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança
EU/1/02/206/019 - 20 seringas pré-cheias com um sistema automático de segurança

EU/1/02/206/029 - 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/030 - 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/034 - 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

arixtra 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Arixtra 10 mg/0,8 ml solução injetável
fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,8 ml) contém 10 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

Solução injetável, 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
Solução injetável, 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Peso corporal superior a 100 kg.

A proteção da agulha da seringa contém látex. Pode causar reações alérgicas graves.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/206/015 - 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
EU/1/02/206/016 - 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
EU/1/02/206/017- 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
EU/1/02/206/020- 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

EU/1/02/206/031 - 2 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/032 - 10 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança
EU/1/02/206/035 - 20 seringas pré-cheias com sistema manual de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

arixtra 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Arixtra 10 mg/0,8 ml injetável
fondaparinux Na

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solução injetável fondaparinux sódico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Arixtra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Arixtra
3. Como utilizar Arixtra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Arixtra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Arixtra e para que é utilizado

Arixtra é um medicamento que ajuda a prevenir a formação de coágulos nos vasos sanguíneos (medicamento antitrombótico).

Arixtra contém um composto sintético denominado fondaparinux sódico. Este impede o fator de coagulação Xa (“dez-A”) de atuar no sangue, e por isso previne a formação de coágulos sanguíneos indesejáveis (*trombose*) nos vasos sanguíneos.

Arixtra é usado para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões depois da cirurgia ortopédica (tal como cirurgia da anca ou do joelho) ou cirurgia abdominal.
- prevenir a formação de coágulos sanguíneos durante e logo após um período de mobilidade restrita devido a doença aguda.
- tratar os coágulos de sangue nos vasos sanguíneos que se encontram próximo da superfície da pele nas pernas (*trombose venosa superficial*).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Arixtra

Não utilize Arixtra:

- **se tem alergia** ao fondaparinux sódico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **se está a sangrar excessivamente**
- **se tem uma infeção bacteriana no coração**
- **se tem uma doença renal muito grave**

→ **Informe o seu médico** se pensa que algum destes casos se aplica a si. Se se aplicar, **não** deve utilizar Arixtra.

Tome especial cuidado com Arixtra:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Arixtra:

- **se teve anteriormente complicações durante o tratamento com heparina ou medicamentos semelhantes à heparina, que causaram uma diminuição no número de plaquetas (trombocitopenia induzida pela heparina)**
- **se tem risco de perda de sangue incontrolada (*hemorragia*), incluindo:**
 - . **úlcera do estômago**
 - . **alterações da coagulação**
 - . **hemorragia cerebral recente (*hemorragia intracraniana*)**
 - . **operação recente ao cérebro, à coluna vertebral ou aos olhos**
- **se tem uma doença grave no fígado**
- **se tem uma doença nos rins**
- **se tem 75 anos de idade ou mais**
- **se pesa menos de 50 quilos**

→ **Informe o seu médico** se alguma destas situações se aplicar a si.

Crianças e adolescentes

Arixtra não foi avaliado em crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos.

Outros medicamentos e Arixtra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Alguns medicamentos podem afetar a forma de atuação de Arixtra ou podem ser afetados por Arixtra.

Gravidez e amamentação

Arixtra não deve ser prescrito em mulheres grávidas, a menos que claramente necessário. A amamentação não está recomendada durante o tratamento com Arixtra. Se está **grávida** ou a **amamentar**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Arixtra contém sódio

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por dose, pelo que é praticamente isento de sódio.

A seringa de Arixtra contém látex

A proteção da agulha da seringa contém látex que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

→ **Informe o seu médico** se tem alergia ao látex antes da administração de Arixtra.

3. Como utilizar Arixtra

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 2,5 mg uma vez por dia, administrada aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Se tiver uma doença renal, a dose pode ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia.

Como Arixtra é administrado

- Arixtra é administrado por injeção debaixo da pele (*por via subcutânea*) numa prega de pele na parede abdominal inferior. As seringas são pré-cheias com a dose que necessita. Existem

seringas diferentes para as doses de 2,5 mg e de 1,5 mg. **Para instruções de utilização passo a passo por favor ver no final do folheto**

- **Não** injete Arixtra no músculo.

Durante quanto tempo deve administrar Arixtra

Deve continuar o tratamento com Arixtra durante o período de tempo indicado pelo seu médico, uma vez que Arixtra previne o desenvolvimento de uma situação grave.

Se administrar mais Arixtra do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento o mais depressa possível devido ao risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de administrar Arixtra

- **Administre a dose assim que se lembrar. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**
- **Se não estiver seguro da atitude a tomar**, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Não pare de utilizar Arixtra sem aconselhamento

Se parar o tratamento antes do tempo que o seu médico lhe disse, corre o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia da sua perna ou pulmão. **Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como os todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Situações para que deve estar à alerta

Reações alérgicas graves (anafilaxia): Estas são muito raras em pessoas (até 1 em 10.000) a tomar Arixtra. Os sinais incluem:

- inchaço, por vezes na face ou boca (*angioedema*), provocando dificuldade em engolir ou respirar.
- colapso

→ **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Arixtra.**

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 100** pessoas tratadas com Arixtra.

- **hemorragia** (por exemplo no local da cirurgia, uma úlcera no estômago já existente, hemorragia nasal, gengivas, sangue na urina, tosse com sangue, hemorragia dos olhos, hemorragia nos espaços articulares, hemorragia interna no útero),
- **acumulação localizada de sangue** (em qualquer órgão/tecido corporal),
- **anemia** (uma redução no número de glóbulos vermelhos sanguíneos),
- **nódoas negras.**

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas tratadas com Arixtra

- inchaço (*edema*)
- sentir-se maldisposto ou estar maldisposto (*náuseas ou vômitos*)
- dores de cabeça
- dor

- dor no peito
- dificuldade em respirar
- erupções cutâneas ou prurido (comichão)
- corrimento da ferida da cirurgia
- febre
- redução ou aumento do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue)
- aumento em algumas substâncias químicas (*enzimas*) produzidas pelo fígado.

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em cada 1.000** pessoas tratadas com Arixtra.

- reações alérgicas (incluindo prurido, inchaço e erupção cutânea)
- hemorragia interna no cérebro, fígado ou abdômen
- ansiedade ou confusão
- desmaio ou tonturas, diminuição da pressão arterial
- sonolência ou cansaço
- rubor
- tosse
- dor na perna ou dor de estômago
- diarreia ou prisão de ventre
- indigestão
- dor e inchaço no local da injeção
- infecção das feridas
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- aumento da quantidade de nitrogénio não proteico no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- dor na parte superior do estômago ou azia.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Arixtra

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças
- Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar
- Arixtra não necessita de ser conservado no frigorífico.

Não utilize este medicamento:

- após o prazo de validade impresso no rótulo e na cartonagem
- se detetar quaisquer partículas na solução, ou se a solução apresentar alteração de cor
- se detetar que a seringa está danificada
- se abriu a seringa e não a utilizou imediatamente.

Eliminação das seringas:

Não deite fora quaisquer medicamentos ou as seringas na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Arixtra

- A substância ativa é 1,5 mg de fondaparinux sódico em 0,3 ml de solução injetável
- Os outros componente(s) são cloreto de sódio, água para preparações injetáveis e ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para ajuste de pH (ver secção 2).

Arixtra não contém produtos de origem animal.

Qual o aspeto de Arixtra e conteúdo da embalagem

Arixtra é uma solução injetável límpida e incolor. É fornecida numa seringa pré-cheia, unidose, com um sistema de segurança para ajudar a prevenir picadas acidentais com a agulha depois da administração. Está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda.

Fabricante:

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Tipos de seringas de segurança

Existem dois tipos de seringas de segurança utilizadas para Arixtra, desenhadas de forma a protegê-lo de picadas acidentais após a injeção. Um tipo de seringa tem um sistema de proteção **automático** da agulha e o outro tipo tem um sistema de proteção **manual** da agulha.

Partes da seringa:

- ① Proteção da agulha
- ② Êmbolo
- ③ Base de apoio digital
- ④ Sistema de segurança

Figura 1. Seringa com um sistema de proteção **automático** da agulha

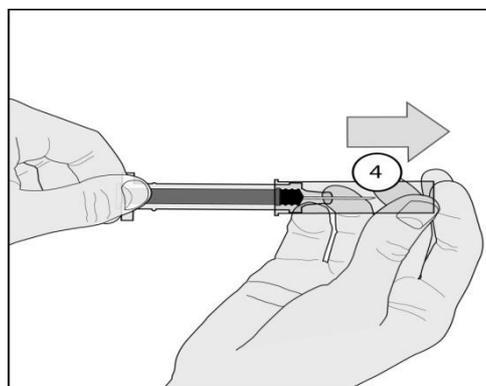


Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha

Figura 2. Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha



Figura 3. Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha mostrando o sistema de segurança a ser colocado sobre a agulha **APÓS UTILIZAÇÃO**



GUIA PASSO A PASSO PARA UTILIZAÇÃO DE ARIXTRA

Instruções de utilização

Estas instruções aplicam-se a ambos os tipos de seringas (sistema de proteção automático e manual da agulha).

Quando as instruções para uma seringa são diferentes, estas são claramente referidas.

1. **Lave bem as mãos** com água e sabão e seque-as numa toalha.
2. **Retire a seringa da embalagem e verifique se:**
 - o prazo de validade não passou
 - a solução está límpida e sem cor e não contém partículas
 - a seringa não foi aberta ou danificada

3. Sente-se ou recoste-se numa posição confortável. Escolha uma zona na parede abdominal inferior, distando pelo menos 5 cm do umbigo (figura A).

Alterne entre o lado esquerdo e direito da parede abdominal inferior em cada injeção. Isto irá ajudar a reduzir o desconforto no local de injeção.

Se a injeção na parede abdominal inferior não for possível, peça instruções à sua enfermeira ou médico.

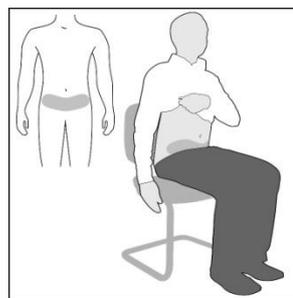


Figura A

4. Limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool.

5. Retire a proteção da agulha, fazendo primeiro um movimento de rotação (figura B1) e depois puxando em linha reta do corpo da seringa (figura B2).

Rejeite a proteção da agulha.

Nota importante

- **Não toque na agulha** nem permita que ela toque em nenhuma superfície antes da injeção.
- A presença de uma pequena bolha de ar na seringa é normal. **Não tente retirar esta bolha de ar antes de dar a injeção** – pode perder algum medicamento se o fizer.

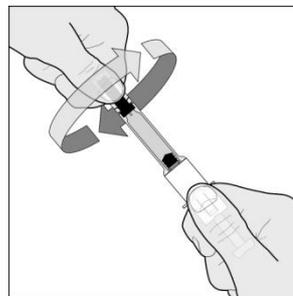


Figura B1

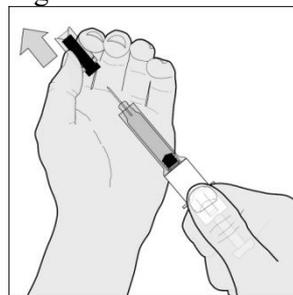


Figura B2

6. Aperte suavemente a zona da pele que foi limpa de modo a fazer uma prega. Segure a prega entre o dedo polegar e o dedo indicador durante todo o tempo da injeção (figura C).

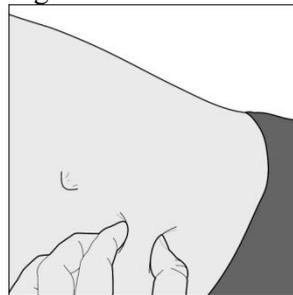


Figura C

7. Segure a seringa firmemente pela base de apoio digital. Insira perpendicularmente toda a agulha (num ângulo de 90°) na prega cutânea (figura D).

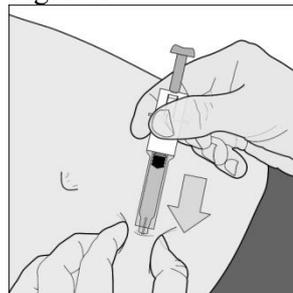


Figura D

8. Injete TODO o conteúdo da seringa pressionando o êmbolo para baixo tanto quanto possível. (figura E).

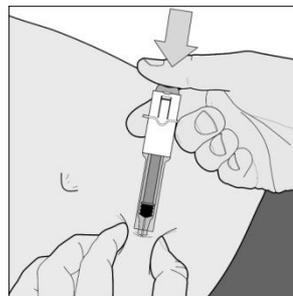


Figura E

Seringa com sistema automático

9. Solte o êmbolo e a agulha sairá automaticamente da pele e irá entrar num sistema de segurança onde ficará presa permanentemente (figura F).

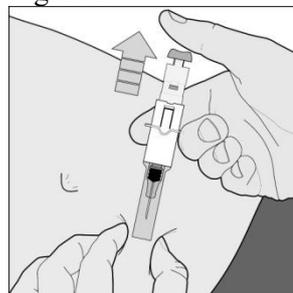


Figura F

Seringa com sistema manual

9. Após a injeção segure a seringa com uma mão pelo sistema de segurança, utilize a outra mão para segurar a base de apoio digital e puxá-la firmemente para trás. Esta ação desbloqueia o sistema de segurança. Faça deslizar o sistema de segurança através do corpo da seringa até ficar preso na posição, cobrindo a agulha. Isto encontra-se demonstrado na figura 3 no início destas instruções.

Não elimine a seringa usada no lixo doméstico. Elimine-a de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solução injetável fondaparinux sódico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. **O que é Arixtra e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de utilizar Arixtra**
3. **Como utilizar Arixtra**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar Arixtra**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

1. **O que é Arixtra e para que é utilizado**

Arixtra é um medicamento que ajuda a prevenir a formação de coágulos nos vasos sanguíneos (medicamento antitrombótico).

Arixtra contém um composto sintético denominado fondaparinux sódico. Este impede o fator de coagulação Xa (“dez-A”) de atuar no sangue, e por isso previne a formação de coágulos sanguíneos indesejáveis (*trombose*) nos vasos sanguíneos.

Arixtra é usado para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões depois de cirurgia ortopédica (tal como cirurgia da anca ou do joelho) ou cirurgia abdominal
- prevenir a formação de coágulos sanguíneos durante e logo após um período de mobilidade restrita devido a doença aguda.
- tratar alguns tipos de ataques cardíacos e angina de peito grave (dor causada por estreitamento das artérias do coração).
- tratar os coágulos de sangue nos vasos sanguíneos que se encontram próximo da superfície da pele nas pernas (*trombose venosa superficial*).

2. **O que precisa de saber antes de utilizar Arixtra**

Não utilize Arixtra:

- **se tem alergia** ao fondaparinux sódico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **se está a sangrar excessivamente**
- **se tem uma infeção bacteriana no coração**
- **se tem uma doença renal muito grave**

→ **Informe o seu médico** se pensa que algum destes casos se aplica a si. Se se aplicar, **não** deve utilizar Arixtra.

Tome especial cuidado com Arixtra:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Arixtra:

- **se teve anteriormente complicações durante o tratamento com heparina ou medicamentos semelhantes à heparina, que causaram uma diminuição no número de plaquetas (trombocitopenia induzida pela heparina)**
- **se tem risco de perda de sangue incontrolada (*hemorragia*) incluindo:**
 - . **úlcera do estômago**
 - . **alterações da coagulação**
 - . **hemorragia cerebral recente (*hemorragia intracraniana*)**
 - . **operação recente ao cérebro, à coluna vertebral ou aos olhos**
- **se tem uma doença grave de fígado**
- **se tem uma doença de rins**
- **se tem 75 anos de idade ou mais**
- **se pesa menos de 50 quilos**

→ **Informe o seu médico** se alguma destas situações se aplicar a si.

Crianças e adolescentes

Arixtra não foi avaliado em crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos.

Outros medicamentos e Arixtra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Alguns medicamentos podem afetar a forma de atuação de Arixtra ou podem ser afetados por Arixtra.

Gravidez e amamentação

Arixtra não deve ser prescrito em mulheres grávidas, a menos que claramente necessário. A amamentação não está recomendada durante o tratamento com Arixtra. Se está **grávida** ou a **amamentar**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Arixtra contém sódio

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por dose, pelo que é praticamente isento de sódio.

A seringa de Arixtra pode conter látex

A proteção da agulha da seringa pode conter látex que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

→ **Informe o seu médico** se tem alergia ao látex antes da administração de Arixtra.

3. Como utilizar Arixtra

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 2,5 mg uma vez por dia, administrada aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Se tiver uma doença renal, a dose pode ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia.

Como Arixtra é administrado

- Arixtra é administrado por injeção debaixo da pele (*por via subcutânea*) numa prega de pele na parede abdominal inferior. As seringas são pré-cheias com a dose exata que necessita. Existem seringas diferentes para a dose de 2,5 mg e de 1,5 mg. **Para instruções de utilização passo a**

passo por favor ver no final do folheto. Para tratar alguns tipos de ataques cardíacos, o profissional de saúde poderá administrar a primeira dose numa veia (*por via intravenosa*).

- **Não** injete Arixtra no músculo.

Durante quanto tempo deve administrar Arixtra

Deve continuar o tratamento com Arixtra durante o período de tempo indicado pelo seu médico, uma vez que Arixtra previne o desenvolvimento de uma situação grave.

Se administrar mais Arixtra do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento o mais depressa possível, devido ao risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de administrar Arixtra

- **Administre a dose assim que se lembrar. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**
- **Se não estiver seguro do que fazer,** pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Não pare de utilizar Arixtra sem aconselhamento.

Se parar o tratamento antes do tempo que o seu médico lhe disse, corre o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia da sua perna ou pulmão. **Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Situações para que deve estar à alerta

Reações alérgicas graves (anafilaxia): Estas são muito raras em pessoas (até 1 em 10.000) a tomar Arixtra. Os sinais incluem:

- inchaço, por vezes na face ou boca (*angioedema*), provocando dificuldade em engolir ou respirar.
- colapso

→ **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Arixtra.**

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 100** pessoas tratadas com Arixtra.

- **hemorragia** (por exemplo no local da cirurgia, uma úlcera no estômago já existente, hemorragia nasal, gengivas, sangue na urina, tosse com sangue, hemorragia dos olhos, hemorragia nos espaços articulares, hemorragia interna no útero)
- **acumulação localizada de sangue** (em qualquer órgão/tecido corporal)
- **anemia** (uma redução no número de glóbulos vermelhos sanguíneos)
- **nódoas negras**

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas tratadas com Arixtra.

- inchaço (*edema*)
- sentir-se maldisposto ou estar maldisposto (*náuseas ou vômitos*)
- dores de cabeça
- dor
- dor no peito

- dificuldade em respirar
- erupções cutâneas ou comichão
- corrimento da ferida da cirurgia
- febre
- redução ou aumento no número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue)
- aumento em algumas substâncias químicas (*enzimas*) produzidas pelo fígado

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em cada 1.000 pessoas** tratadas com Arixtra

- reações alérgicas (incluindo prurido, inchaço e erupção cutânea)
- hemorragia interna no cérebro, fígado ou abdómen
- ansiedade ou confusão
- desmaio ou tonturas, diminuição da pressão arterial
- sonolência ou cansaço
- rubor
- tosse
- dor na perna ou dor de estômago
- diarreia ou prisão de ventre
- indigestão
- dor e inchaço no local da injeção
- infecção das feridas
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- aumento da quantidade de nitrogénio-não-proteico no sangue
- diminuição no potássio no sangue
- dor na parte superior do estômago ou azia

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Arixtra

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças
- Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar
- Arixtra não necessita de ser conservado no frigorífico.

Não utilize este medicamento:

- após o prazo de validade impresso no rótulo e na cartonagem
- se detetar quaisquer partículas na solução, ou se a solução apresentar alteração de cor
- se detetar que a seringa está danificada
- se abriu a seringa e não a utilizou imediatamente.

Eliminação das seringas:

Não deite fora quaisquer medicamentos ou as seringas na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Arixtra

- A substância ativa é 2,5 mg de fondaparinux sódico em 0,5 ml de solução injetável
- Os outros componente(s) são cloreto de sódio, água para preparações injetáveis e ácido clorídrico e ou hidróxido de sódio para ajuste de pH (ver secção 2).

Arixtra não contém produtos de origem animal.

Qual o aspeto de Arixtra e conteúdo da embalagem

Arixtra é uma solução injetável límpida e incolor. É fornecida numa seringa pré-cheia, unidose, com um sistema de segurança para ajudar a prevenir picadas acidentais com a agulha depois da administração. Está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda.

Fabricante:

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 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

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Tipos de seringas de segurança

Existem dois tipos de seringas de segurança utilizadas para Arixtra, desenhadas de forma a protegê-lo de picadas acidentais após a injeção. Um tipo de seringa tem um sistema de proteção **automático** da agulha e o outro tipo tem um sistema de proteção **manual** da agulha.

Partes da seringa:

- ① Proteção da agulha
- ② Êmbolo
- ③ Base de apoio digital
- ④ Sistema de segurança

Figura 1. Seringa com um sistema de proteção **automático** da agulha

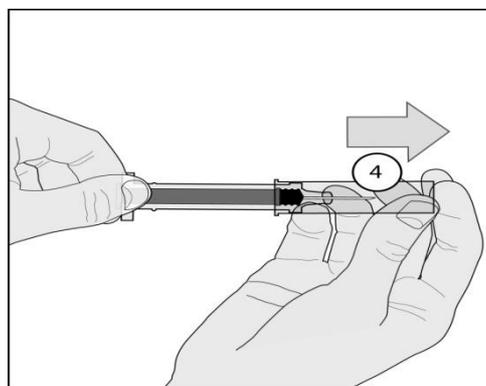


Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha

Figura 2. Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha



Figura 3. Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha mostrando o sistema de segurança a ser colocado sobre a agulha **APÓS UTILIZAÇÃO**



GUIA PASSO A PASSO PARA UTILIZAÇÃO DE ARIXTRA

Instruções de utilização

Estas instruções aplicam-se a ambos os tipos de seringas (sistema de proteção automático e manual da agulha).

Quando as instruções para uma seringa são diferentes, estas são claramente referidas.

1. **Lave bem as mãos** com água e sabão e seque-as numa toalha.
2. **Retire a seringa da embalagem e verifique se:**
 - o prazo de validade não passou
 - a solução está límpida e sem cor e não contém partículas
 - a seringa não foi aberta ou danificada

3. Sente-se ou recoste-se numa posição confortável. Escolha uma zona na parede abdominal inferior, distando pelo menos 5 cm do umbigo (figura A).

Alterne entre o lado esquerdo e direito da parede abdominal inferior em cada injeção. Isto irá ajudar a reduzir o desconforto no local de injeção.

Se a injeção na parede abdominal inferior não for possível, peça instruções à sua enfermeira ou médico.

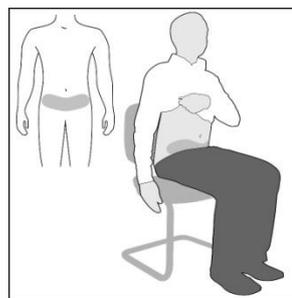


Figura A

4. Limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool.

5. Retire a proteção da agulha, fazendo primeiro um movimento de rotação (figura B1) e depois puxando em linha reta do corpo da seringa (figura B2).

Rejeite a proteção da agulha.

Nota importante

- **Não toque na agulha** nem permita que ela toque em nenhuma superfície antes da injeção.
- A presença de uma pequena bolha de ar na seringa é normal. **Não tente retirar esta bolha de ar antes de dar a injeção** – pode perder algum medicamento se o fizer.

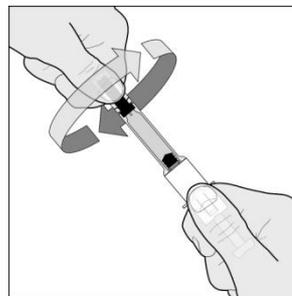


Figura B1

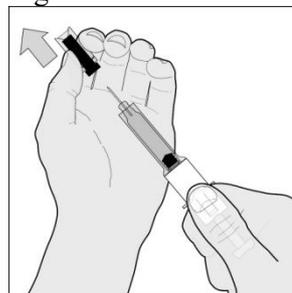


Figura B2

6. Aperte suavemente a zona da pele que foi limpa de modo a fazer uma prega. Segure a prega entre o dedo polegar e o dedo indicador durante todo o tempo da injeção (figura C).

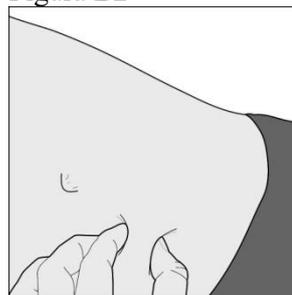


Figura C

7. Segure a seringa firmemente pela base de apoio digital. Insira perpendicularmente toda a agulha (num ângulo de 90°) na prega cutânea (figura D).

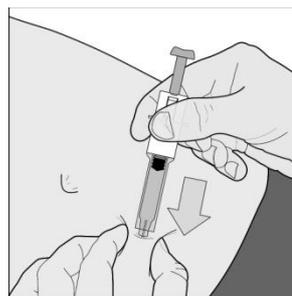


Figura D

8. Injete TODO o conteúdo da seringa pressionando o êmbolo para baixo tanto quanto possível. (figura E).

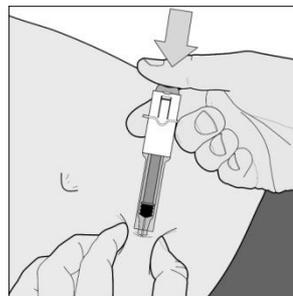


Figura E

Seringa com sistema automático

9. Solte o êmbolo e a agulha sairá automaticamente da pele e irá entrar num sistema de segurança onde ficará presa permanentemente (figura F).

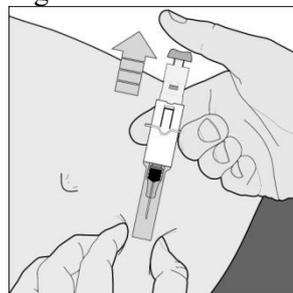


Figura F

Seringa com sistema manual

9. Após a injeção segure a seringa com uma mão pelo sistema de segurança, utilize a outra mão para segurar a base de apoio digital e puxá-la firmemente para trás. Esta ação desbloqueia o sistema de segurança. Faça deslizar o sistema de segurança através do corpo da seringa até ficar preso na posição, cobrindo a agulha. Isto encontra-se demonstrado na figura 3 no início destas instruções.

Não elimine a seringa usada no lixo doméstico. Elimine-a de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Arixtra 5 mg/0,4 ml solução injetável
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solução injetável
Arixtra 10 mg/0,8 ml solução injetável
fondaparinux sódico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. **O que é Arixtra e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de utilizar Arixtra**
3. **Como utilizar Arixtra**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar Arixtra**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

1. O que é Arixtra e para que é utilizado

Arixtra é um medicamento que trata ou ajuda a prevenir a formação de coágulos nos vasos sanguíneos (medicamento antitrombótico).

Arixtra contém um composto sintético denominado fondaparinux sódico. Este impede o fator de coagulação Xa (“dez-A”) de atuar no sangue, e por isso, previne a formação de coágulos sanguíneos indesejáveis (*trombose*) nos vasos sanguíneos.

Arixtra é usado para tratar adultos com coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos das suas pernas (*trombose venosa profunda*) e/ou dos pulmões (*embolia pulmonar*).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Arixtra

Não utilize Arixtra:

- **se tem alergia** ao fondaparinux sódico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **se está a sangrar excessivamente**
- **se tem uma infeção bacteriana no coração**
- **se tem uma doença renal muito grave**

→ **Informe o seu médico** se pensa que algum destes casos se aplica a si. Se se aplicar, **não** deve utilizar Arixtra.

Tome especial cuidado com Arixtra:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Arixtra:

- **se teve anteriormente complicações durante o tratamento com heparina ou medicamentos semelhantes à heparina, que causaram uma diminuição no número de plaquetas (trombocitopenia induzida pela heparina)**

- se tem risco de perda de sangue incontrolada (*hemorragia*), incluindo:
 - . úlcera do estômago
 - . alterações da coagulação
 - . hemorragia cerebral recente (*hemorragia intracraniana*)
 - . operação recente ao cérebro, à coluna vertebral ou aos olhos
- se tem uma doença grave de fígado
- se tem uma doença de rins
- se tem 75 anos de idade ou mais.

→ Informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.

Crianças e adolescentes

Arixtra não foi avaliado em crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos.

Outros medicamentos e Arixtra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Alguns medicamentos podem afetar a forma de atuação de Arixtra ou podem ser afetados por Arixtra.

Gravidez e amamentação

Arixtra não deve ser prescrito em mulheres grávidas, a menos que claramente necessário. A amamentação não está recomendada durante o tratamento com Arixtra. Se está **grávida** ou a **amamentar**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Arixtra contém sódio

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por dose, pelo que é praticamente isento de sódio.

A seringa de Arixtra contém látex

A proteção da agulha da seringa contém látex que tem o potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

→ Informe o seu médico se tem alergia ao látex antes da administração de Arixtra.

3. Como utilizar Arixtra

Utilizar sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Peso corporal	Dose habitual
Inferior a 50 kg	5 mg uma vez por dia
Entre 50 e 100 kg.	7,5 mg uma vez por dia
Superior a 100 kg	10 mg uma vez por dia. A dose pode ser reduzida para 7,5 mg uma vez ao dia se tiver insuficiência renal moderada.

Deve ser administrado aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Como Arixtra é administrado

- Arixtra é administrado por injeção debaixo da pele (*por via subcutânea*) numa prega de pele na parede abdominal inferior. As seringas são pré-cheias com a dose exata que necessita. Existem seringas diferentes para a dose de 5 mg, 7,5 mg e de 10 ml. Para **instruções de utilização passo a passo por favor ver no final paginado folheto**.
- Não injete Arixtra no músculo.

Durante quanto tempo deve administrar Arixtra

Deve continuar o tratamento com Arixtra durante o período de tempo indicado pelo seu médico, uma vez que Arixtra previne o desenvolvimento de uma situação grave.

Se administrar mais Arixtra do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento o mais depressa possível, devido ao risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de administrar Arixtra

- **Administre a dose assim que se lembrar. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**
- **Se não estiver seguro da atitude a tomar**, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Não pare de utilizar Arixtra sem aconselhamento

Se parar o tratamento antes do tempo que o seu médico lhe disse, o coágulo sanguíneo pode não estar completamente tratado e pode também estar em risco de desenvolver um novo coágulo sanguíneo numa veia da sua perna ou no pulmão. **Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas

Situações para que deve estar à alerta

Reações alérgicas graves (anafilaxia): Estas são muito raras em pessoas (até 1 em 10.000) a tomar Arixtra. Os sinais incluem:

- inchaço, por vezes na face ou boca (*angioedema*), provocando dificuldade em engolir ou respirar.
- colapso

→ **Contacte o seu médico imediatamente** se tiver estes sintomas. **Pare de tomar Arixtra.**

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 100** pessoas tratadas com Arixtra.

- **hemorragias** (por exemplo no local da cirurgia, uma úlcera no estômago já existente, hemorragia nasal, gengivas, sangue na urina, tosse com sangue, hemorragia dos olhos, hemorragia nos espaços articulares, hemorragia interna no útero)
- **acumulação localizada de sangue** (em qualquer órgão/tecido corporal)
- **anemia** (uma redução no número de glóbulos vermelhos sanguíneos)
- **nódoas negras**

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas tratadas com Arixtra.

- inchaço (*edema*)
- dores de cabeça
- dor
- dor no peito
- dificuldade em respirar
- erupções cutâneas ou prurido (comichão)
- corrimento da ferida da cirurgia

- febre
- sentir-se maldisposto ou estar maldisposto (*náuseas ou vômitos*)
- redução ou aumento do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue)
- aumento em algumas substâncias químicas (*enzimas*) produzidos pelo fígado

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em cada 1.000 pessoas** tratadas com Arixtra.

- reações alérgicas (incluindo prurido, inchaço e erupção cutânea)
- hemorragia interna no cérebro, fígado ou abdómen
- ansiedade ou confusão
- desmaio ou tonturas, diminuição da pressão arterial
- sonolência ou cansaço
- rubor
- tosse
- dor e inchaço no local da injeção
- infecção das feridas
- aumento da quantidade de nitrogénio não proteico no sangue dor de estômago
- dor na perna ou dor de estômago
- indigestão
- diarreia ou obstipação
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- dor na parte superior do estômago ou azia.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Arixtra

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças
- Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar
- Arixtra não necessita de ser conservado no frigorífico.

Não utilize este medicamento:

- após o prazo de validade impresso no rótulo e na cartonagem
- se detetar quaisquer partículas na solução ou se a solução apresentar alteração de cor
- se detetar que a seringa está danificada
- se abriu a seringa e não a utilizou imediatamente.

Eliminação das seringas:

Não deite fora quaisquer medicamentos ou as seringas na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Arixtra

A substância ativa é:

- 5 mg de fondaparinux sódico em 0,4 ml de solução injetável
- 7,5 mg de fondaparinux sódico em 0,6 ml de solução injetável
- 10 mg de fondaparinux sódico em 0,8 ml de solução injetável

Os outros componentes são cloreto de sódio, água para preparações injetáveis e ácido clorídrico e ou hidróxido de sódio para ajuste de pH (ver secção 2).

Arixtra não contém produtos de origem animal.

Qual o aspeto de Arixtra e conteúdo da embalagem

Arixtra é uma solução injetável límpida e incolor a ligeiramente amarela. É fornecida numa seringa pré-cheia com um sistema de segurança para ajudar a prevenir picadas acidentais com a agulha depois da administração.

Está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 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

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Tipos de seringas de segurança

Existem dois tipos de seringas de segurança utilizadas para Arixtra, desenhadas de forma a protegê-lo de picadas acidentais após a injeção. Um tipo de seringa tem um sistema de proteção **automático** da agulha e o outro tipo tem um sistema de proteção **manual** da agulha.

Partes da seringa:

- ① Proteção da agulha
- ② Êmbolo
- ③ Base de apoio digital
- ④ Sistema de segurança

Figura 1. Seringa com um sistema de proteção **automático** da agulha

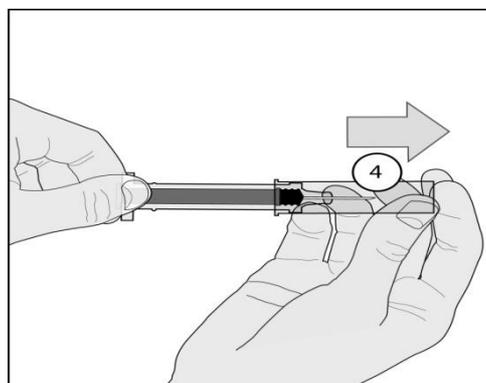


Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha

Figura 2. Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha



Figura 3. Seringa com um sistema de proteção **manual** da agulha mostrando o sistema de segurança a ser colocado sobre a agulha **APÓS UTILIZAÇÃO**



GUIA PASSO A PASSO PARA UTILIZAÇÃO DE ARIXTRA

Instruções de utilização

Estas instruções aplicam-se a ambos os tipos de seringas (sistema de proteção automático e manual da agulha).

Quando as instruções para uma seringa são diferentes, estas são claramente referidas.

1. **Lave bem as mãos** com água e sabão e seque-as numa toalha.
2. **Retire a seringa da embalagem e verifique se:**
 - o prazo de validade não passou
 - a solução está límpida e sem cor e não contém partículas
 - a seringa não foi aberta ou danificada

3. Sente-se ou recoste-se numa posição confortável. Escolha uma zona na parede abdominal inferior, distando pelo menos 5 cm do umbigo (figura A).

Alterne entre o lado esquerdo e direito da parede abdominal inferior em cada injeção. Isto irá ajudar a reduzir o desconforto no local de injeção.

Se a injeção na parede abdominal inferior não for possível, peça instruções à sua enfermeira ou médico.

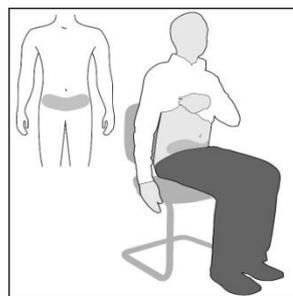


Figura A

4. Limpe a zona da injeção com algodão embebido em álcool.

5. Retire a proteção da agulha, fazendo primeiro um movimento de rotação (figura B1) e depois puxando em linha reta do corpo da seringa (figura B2).

Rejeite a proteção da agulha.

Nota importante

- **Não toque na agulha** nem permita que ela toque em nenhuma superfície antes da injeção.
- A presença de uma pequena bolha de ar na seringa é normal. **Não tente retirar esta bolha de ar antes de dar a injeção** – pode perder algum medicamento se o fizer.

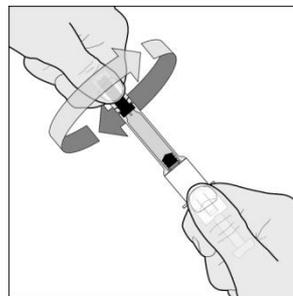


Figura B1

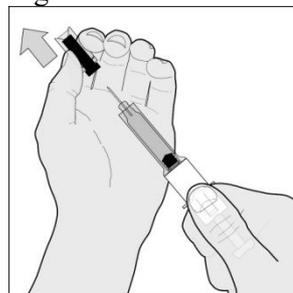


Figura B2

6. Aperte suavemente a zona da pele que foi limpa de modo a fazer uma prega. Segure a prega entre o dedo polegar e o dedo indicador durante todo o tempo da injeção (figura C).

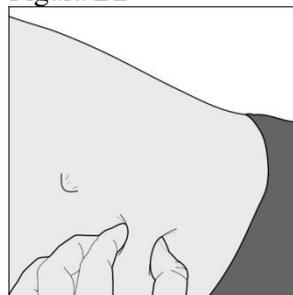


Figura C

7. Segure a seringa firmemente pela base de apoio digital. Insira perpendicularmente toda a agulha (num ângulo de 90°) na prega cutânea (figura D).

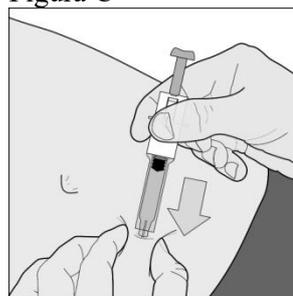


Figura D

8. Injete TODO o conteúdo da seringa pressionando o êmbolo para baixo tanto quanto possível. (figura E).

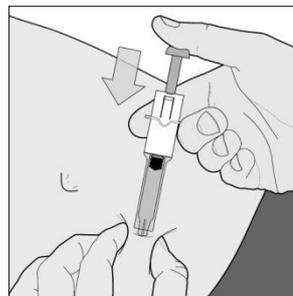


Figura E

Seringa com sistema automático

9. Solte o êmbolo e a agulha sairá automaticamente da pele e irá entrar num sistema de segurança onde ficará presa permanentemente (figura F).

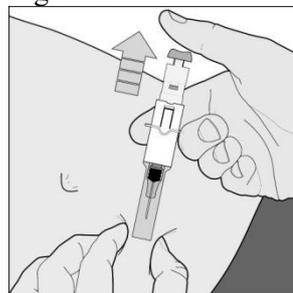


Figura F

Seringa com sistema manual

9. Após a injeção segure a seringa com uma mão pelo sistema de segurança, utilize a outra mão para segurar a base de apoio digital e puxá-la firmemente para trás. Esta ação desbloqueia o sistema de segurança. Faça deslizar o sistema de segurança através do corpo da seringa até ficar preso na posição, cobrindo a agulha. Isto encontra-se demonstrado na figura 3 no início destas instruções.

Não elimine a seringa usada no lixo doméstico. Elimine-a de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.