

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta (0,3 ml) innehåller 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi (se avsnitt 5.1).

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna som bedöms ha hög risk för VTE och som är immobiliserade p.g.a. akut sjukdom såsom hjärtinsufficiens och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom.

Behandling av vuxna med akut symtomgivande spontan ytlig ventrombos i de nedre extremiteterna utan samtidig djup ventrombos. (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet postoperativt som subkutan injektion.

Den första dosen ska ges 6 timmar efter avslutad operation under förutsättning att hemostas har etablerats.

Behandlingen bör pågå till dess att risken för venös tromboembolism har minskat, vanligtvis tills patienten är rörlig och i åtminstone 5 till 9 dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med fondaparinux i upp till ytterligare 24 dagar övervägas (se avsnitt 5.1).

Medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer baserat på en individuell riskbedömning

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet som subkutan injektion. En behandlingstid på 6-14 dagar har förelegat i studier på medicinska patienter (se avsnitt 5.1).

Behandling av yttlig ventrombos

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet som subkutan injektion. Patienter lämpliga för behandling med fondaparinux 2,5 mg bör ha akut, symtomgivande, isolerad spontan yttlig ventrombos i de nedre extremiteterna, minst 5 cm lång och dokumenterad med ultraljudsundersökning eller andra objektiva metoder. Behandlingen ska påbörjas så snart som möjligt efter diagnos och efter uteslutande av samtidig DVT eller yttlig ventrombos inom 3 cm från den safenofemorala junctionen. Behandlingen bör fortsätta minst 30 dagar och som mest upp till 45 dagar hos patienter med hög risk för tromboemboliska komplikationer (se avsnitt 4.4 och 5.1). Patienter bör rekommenderas att själva injicera läkemedlet när de bedöms som villiga och kapabla att göra det. Läkaren ska tillhandahålla klara instruktioner för självinjektion.

- *Patienter som ska genomgå kirurgi eller annan invasiv procedur*
Till patienter med yttlig ventrombos som ska genomgå kirurgi eller annan invasiv procedur ska, om möjligt, fondaparinux inte ges under 24 timmar före operation. Behandling med fondaparinux kan påbörjas igen minst 6 timmar postoperativt under förutsättning att hemostas har uppnåtts.

Särskilda patientgrupper

Hos patienter som genomgår kirurgi bör den rekommenderade tidpunkten för den första injektionen fondaparinux strikt följas hos patienter ≥ 75 år och/eller med en kroppsvikt < 50 kg och/eller med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min.

Den första dosen fondaparinux ska ges tidigast 6 timmar efter avslutad operation. Injektionen ska endast ges om hemostas har etablerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion –

- *Profylax av VTE* -Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Hos patienter med kreatininclearance i intervallet 20 till 50 ml/min ska dosen reduceras till 1,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling av yttlig ventrombos*- Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Dosen ska minskas till 1,5 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min). Säkerheten och effekten av 1,5 mg har inte studerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion –

- *Profylax av VTE* -Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- *Behandling av yttlig ventrombos*- Säkerheten och effekten av fondaparinux till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte studerats, därför rekommenderas inte fondaparinux till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Låg kroppsvikt

- *Profylax av VTE*- Patienter med kroppsvikt <50 kg har större risk för blödning. Eliminationen av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4).
- *Behandling av ytlig ventrombos*- Säkerheten och effekten av fondaparinux till patienter med kroppsvikt <50 kg har inte studerats, därför rekommenderas inte fondaparinux till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret; greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6 .

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- pågående kliniskt signifikant blödning
- akut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion definierad som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbnings (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller inom kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

- *Profylax av VTE* - Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoida läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behov bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.
- *För behandling av ytlig ventrombos*- Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar risken för blödning.

Patienter med ytlig ventrombos

Förekomsten av ytlig ventrombos mer än 3 cm från den safenofemorala junctionen ska bekräftas och samtidig DVT uteslutas med kompressionsultraljud eller annan objektiv metod innan behandlingen med fondaparinux påbörjas. Det finns inga data gällande användningen av fondaparinux 2,5 mg till patienter med ytlig ventrombos med samtidig DVT eller med ytlig ventrombos inom 3 cm från den safenofemorala junctionen (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Säkerheten och effekten av fondaparinux 2,5 mg har inte studerats hos följande grupper: patienter med ytlig ventrombos efter skleroterapi eller som komplikation av en intravenös infart, patienter med en historik med ytlig ventrombos inom de 3 senaste månaderna, patienter med en historik med venös

tromboembolisk sjukdom inom de senaste 6 månaderna eller patienter med cancer i aktiv fas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Spinal/epiduralanestesi

Epidurala eller spinala hematom, som kan ge upphov till långvarig eller livslång förlamning, kan inte uteslutas om fondaparinux ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi. Risken för dessa sällsynta biverkningar kan vara förhöjd om epidurala katetrar sitter kvar efter operation eller vid samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar hemostasen.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

- *Profylax av VTE* - Patienter med kroppsvikt <50 kg har en ökad risk för blödning. Elimination av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).
- *Behandling av yttlig ventrombos*- Det finns inga kliniska data tillgängligt för användning av fondaparinux för behandling av yttlig ventrombos hos patienter med kroppsvikt <50 kg. Därför rekommenderas inte fondaparinux för behandling av yttlig ventrombos till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

- *Profylax av VTE* - Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har en ökad risk för blödning och VTE och ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Det finns endast begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med kreatininclearance under 30 ml/min.
- *Behandling av yttlig ventrombos*- Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance <20 ml/min (se avsnitt 4.3). Dosen ska minskas till 1,5 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten av 1,5 mg har inte studerats.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

- *Profylax av VTE* - Dosjustering av fondaparinux krävs inte. Dock ska försiktighet iakttas om användning av fondaparinux övervägs på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).
- *Behandling av yttlig ventrombos*- Det finns inga kliniska data tillgängligt för användning av fondaparinux för behandling av yttlig ventrombos hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas inte fondaparinux för behandling av yttlig ventrombos till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux ska användas med försiktighet till patienter med HIT i anamnesen. Effekt och säkerhet av fondaparinux har inte studerats specifikt hos patienter med HIT typ II. Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Latexallergi

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga för latex.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia (warfarin), trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken av fondaparinux. Dosen av fondaparinux (10 mg) i interaktionsstudierna var högre än den rekommenderade dosen för nuvarande indikationer. Fondaparinux påverkade varken INR-aktiviteten för warfarin, blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Efterbehandling med andra antikoagulantia

Om uppföljande behandling ska påbörjas med heparin eller LMWH bör, som en allmän regel, den första injektionen ges ett dygn efter den sista injektionen av fondaparinux.

Om efterbehandling med vitamin K-antagonist krävs, ska behandling med fondaparinux fortsätta tills målvärdet för INR har uppnåtts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fondaparinux saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av fondaparinux på fertiliteten hos människor. Djurstudier visar inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade, allvarliga biverkningarna med fondaparinux är blödningsskomplikationer (olika blödningstillfällen inklusive sällsynta fall av intrakraniell/intracerebral och retroperitoneal blödning) och anemi. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos

- 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter som
- genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlats i upp till 14 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 patienter som genomgått behandling för instabil angina (UA) eller NSTEMI akut koronarsyndrom (ACS) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 6 036 patienter som genomgått behandling för STEMI-ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 patienter som behandlats för venös tromboemboli och behandlats med fondaparinux under i genomsnitt 7 dagar (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml och Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av indikationernas kirurgiska och medicinska sammanhang. Biverkningsprofilen som rapporteras i ACS-programmet överensstämmer med biverkningarna som har identifierats för VTE-profylax.

Biverkningarna anges nedan efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner och infestationer</i>			postoperativa sårinfektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi, postoperativ blödning, uterovaginal blödning*, hemoptys, hematuri, hematom, gingival blödning, purpura, näsblödning, gastrointestinal blödning, hemartros*, ögonblödning*, kontusion*	trombocytopeni, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	retroperitoneal blödning*, leverblödning, intrakraniell/ intracerebral blödning*
<i>Immunsystem-sjukdomar</i>			allergisk reaktion (inklusive mycket sällsynta rapporter om angioödem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolism och nutrition</i>			hypokalemi, förhöjd halt av icke-proteinkväve (Npn) ^{1*}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		huvudvärk	ångest, förvirring, yrsel, somnolens, svindel
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			hypotoni
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		dyspné	hosta

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkning	buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>		onormala leverfunktionsprover, förhöjda leverenzzymer	bilirubinemi
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		hudutslag, pruritus	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>		ödem, perifert ödem, smärta, feber, bröstsmärta, sårsekretion	reaktion på injektionsstället, bensmärta, trötthet, rodnad, synkope, blodvallning, genitalt ödem

⁽¹⁾ Npn står för icke-proteinkväve som urea, urinsyra, aminosyra osv.

* Biverkningarna inträffade vid högre doser: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml och 10 mg/0,8 ml.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot till fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer ska leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska effekten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (ATIII)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till ATIII potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som ATIII utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombocytutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid dosering med fondaparinux 2,5 mg påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten. Dock har sällsynta spontana rapporter inkommit gällande förlängning av aPTT.

Fondaparinux korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT). Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Kliniska studier

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och som behandlas i upp till 9 dagar: Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux var utformat för att visa effekten hos fondaparinux som profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (VTE), dvs proximal och distal djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos patienter som genomgick omfattande ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom operation av höftfrakturer samt omfattande knä- och höftledsplastikoperationer. Fler än 8 000 patienter (höftfrakturkirurgi – 1 711, höftledsplastik – 5 829, större knäoperationer – 1 367) har studerats i kontrollerade fas II- och fas III-studier. Behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, påbörjad 6-8 timmar postoperativt, jämfördes med behandling med enoxaparin 40 mg en gång dagligen, påbörjad 12 timmar före kirurgi, eller 30 mg två gånger dagligen, påbörjad 12-24 timmar efter kirurgi.

Vid en sammanslagen analys av dessa studier sågs en signifikant minskning (54% [95% CI, 44%; 63%]) i frekvensen VTE bedömt upp till 11 dagar efter operation vid behandling med fondaparinux i rekommenderad dos jämfört med enoxaparin, oavsett vilken typ av operation som utfördes. Majoriteten av händelser diagnostiserades genom en förbestämd flebografi och bestod huvudsakligen av distal DVT, men incidensen proximal DVT reducerades också signifikant. Beträffande incidensen symptomatisk VTE, inkluderande LE, sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

I jämförande studier med enoxaparin 40 mg en gång dagligen där behandlingen påbörjades 12 timmar före operation observerades större blödningar hos 2,8% av de patienter som behandlades med rekommenderad dos fondaparinux jämfört med 2,6% av dem som behandlades med enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och som behandlas i upp till 24 dagar efter 1 veckas initial profylax: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 737 patienter med fondaparinux 2,5 mg, en gång dagligen i 7 +/- 1 dagar efter höftfrakturkirurgi. Vid slutet av denna period randomiserades 656 patienter till fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 21 +/- 2 dagar. En signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE erhöles med fondaparinux jämfört med placebo [3 patienter (1,4%) respektive 77 patienter (35%)]. Majoriteten (70/80) av de registrerade fallen av VTE var venografiskt detekterade asymptomatiska fall av DVT. En signifikant reduktion av frekvensen symptomatisk VTE (DVT/LE) erhöles också med fondaparinux [1 (0,3%) respektive 9 (2,7%) patienter] inklusive 2 fall av fatal LE rapporterades i placebogrupperna. Större blödningar, i samtliga fall på operationsstället och icke fatale, observerades hos 8 patienter (2,4%) som behandlades med fondaparinux jämfört med 2 (0,6%) för placebo.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukkirurgi: I en dubbelblind klinisk studie randomiserades 2 927 patienter till behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller dalteparin 5 000 IE en gång dagligen, givet som en injektion preoperativt om 2 500 IE och en första injektion postoperativt om 2 500 IE, under 7+2 dagar. De främsta lokalisationerna för kirurgi var kolon/rektum, magsäck, lever, kolecystektomi eller annan gallvägskirurgi. 69% av patienterna genomgick cancerkirurgi. Patienter som genomgick urologisk kirurgi (utom njurkirurgi), gynekologisk, laparoskopisk eller kärllkirurgi inkluderades inte i studien.

I denna studie var incidensen av all VTE 4,6% (47/1 027) i gruppen som fick fondaparinux och 6,1% (62/1 021) i gruppen som fick dalteparin, oddskvotminskning [95% CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Skillnad i förekomst av all VTE mellan behandlingsgrupperna, vilken inte var statistiskt signifikant, beror främst på en minskning av asymtomatisk distal DVT. Förekomsten av symtomatisk DVT var jämförbar mellan behandlingsgrupperna: 6 patienter (0,4%) i gruppen som fick fondaparinux och 5 patienter (0,3%) i gruppen som fick dalteparin. I den stora subgrupp av patienter som genomgick cancerkirurgi (69% av patientpopulationen) var förekomsten av VTE 4,7% i gruppen som fick fondaparinux jämfört med 7,7% i gruppen som fick dalteparin.

Större blödningar observerades hos 3,4% av patienterna i gruppen som fick fondaparinux och hos 2,4% i gruppen som fick dalteparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer p.g.a. nedsatt mobilitet under akut sjukdom: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 839 patienter med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 6 till 14 dagar. Denna studie inkluderade akut sjuka patienter, ≥ 60 år gamla, sängliggande med förväntat behov av vila i minst 4 dagar och som hospitaliserats p.g.a. kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom. Fondaparinux gav en signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE jämfört med placebo [18 patienter (5,6%) respektive 34 patienter (10,5%)]. Majoriteten av fallen var asymtomatisk distal DVT. Fondaparinux gav också en signifikant minskning av frekvensen verifierad fatal LE [0 patienter (0,0%) respektive 5 patienter (1,2%)]. Större blödningar observerades hos 1 patient (0,2%) i respektive grupp.

Behandling av patienter med akut symtomgivande spontan ytlig ventrombos utan samtidig djup ventrombos (DVT).

En randomiserad dubbelblind klinisk studie (CALISTO) inkluderade 3002 patienter med akut symtomgivande, isolerad, spontan ytlig ventrombos i de nedre extremiteterna, minst 5 cm lång, bekräftad med kompressionsultraljud. Patienter var inte inkluderade om de hade samtidig DVT eller ytlig ventrombos inom 3 cm från den safenofemorala junctionen. Patienter var exkluderade om de hade kraftigt nedsatt leverfunktion, kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), låg kroppsvikt (< 50 kg), cancer i aktiv fas, symtomgivande PE eller en i tid närliggande historia av DVT/PE (< 6 månader) eller ytlig ventrombos (< 90 dagar), eller ytlig ventrombos förknippad med skleroterapi eller som komplikation efter intravenös infart eller att de hade hög risk för blödningar.

Patienter randomiserades för att få fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 45 dagar utöver stödstrumpor, smärtstillande och/eller lokala NSAID-antiinflammatoriska medel. Uppföljning fortsatte till och med dag 77. Studiepopulationen bestod av 64% kvinnor med en medelålder på 58 år, 4,4% hade kreatininclearance < 50 ml/min.

Det primära effektivitetsmättet, en blandning av symtomgivanden PE, symtomgivande DVT, förlängning av symtomgivande ytlig ventrombos återkommande symtomgivande ytlig ventrombos eller död till och med dag 47, minskade avsevärt från 5,9% hos patienter som fick placebo till 0,9% hos de som fick fondaparinux 2,5 mg (relativ riskminskning: 85,2%; 95% CIs, 73,7% till 91,7% [$p < 0,001$]). Förekomsten av varje tromboembolisk händelse i det primära effektivitetsmättet minskade också avsevärt hos fondaparinux patienterna enligt följande: symtomgivande PE [0 (0%) jämfört med 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], symtomgivande DVT [3 (0,2%) jämfört med 18 (1,2%); relativ riskminskning 83,4% ($p < 0,001$)], förlängning av symtomgivande ytlig ventrombos [4 (0,3%) jämfört med 51 (3,4%); relativ riskminskning 92,2% ($p < 0,001$)], återkommande symtomgivande ventrombos [5 (0,3%) jämfört med 24 (1,6%); relativ riskminskning 79,2% ($p < 0,001$)].

Dödligheten var låg och likvärdig mellan de båda behandlingsgrupperna med 2 (0,1%) dödsfall i fondaparinuxgruppen jämfört med 1 (0,1%) dödsfall i placebogruppen.

Effekten kvarstod i upp till dag 77 och överensstämde mellan samtliga förbestämda undergrupper inklusive patienter med åderbräck och patienter med ytliga ventrombos lokaliserade under knät.

Större blödningar under behandlingen förekom hos 1 (0,1%) fondaparinuxpatient och 1 (0,1%) placebopatent. Kiniskt relevanta, ej större blödningar, förekom hos 5 (0,3%) fondaparinuxpatienter och 8 (0,5%) placebopatenter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{\max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{\max} och AUC.

Medelvärdet (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än ATIII, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Biotransformation

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Eliminering

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda grupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp gällande profylax av VTE eller behandling av ytlig ventrombos.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter som är äldre än 75 år och som genomgått ortopedisk kirurgi, var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut), är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Associerad slutlig halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Nedsatt leverfunktion Efter en subkutan singeldos av fondaparinux, hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Category B), sänktes det totala (dvs. bundet och obundet) C_{max} och AUC med 22% respective 39%, jämfört med patienter med normal leverfunktion. De lägre plasmakoncentrationerna av fondaparinux hänfördes till minskad bindning till ATIII, indirekt till de lägre ATIII plasmakoncentrationerna hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket resulterar i ökat renalt clearance för fondaparinux. Följaktligen förväntas koncentrationen av obundet fondaparinux vara oförändrad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, således behövs ingen dosjustering baserat på farmakokinetiken.

Fondaparinux farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmän toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av begränsad exponering är djurexperimentella data otillräckliga för att påvisa reproduktionstoxikologiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp av brombutyl- eller klorbutylelastomer.

Arixtra finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor. Det finns två typer av sprutor:

- spruta med en gul kolvstång och ett automatiskt säkerhetssystem
- spruta med gul kolvstång och ett manuellt säkerhetssystem.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Skyddssystemet för Arixtra förfyllda sprutor har utformats med ett säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi (se avsnitt 5.1).

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos vuxna som bedöms ha hög risk för VTE och som är immobiliserade p.g.a. akut sjukdom såsom hjärtinsufficiens och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektös eller inflammatorisk sjukdom.

Behandling av instabil angina eller icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) hos vuxna för vilka akut (< 120 min) invasiv behandling (PCI) inte är indicerad (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI) hos vuxna som behandlas med trombolytika eller som initialt inte avses erhålla någon annan form av reperfusionsbehandling.

Behandling av vuxna med akut symtomgivande spontan ytlig ventrombos i de nedre extremiteterna utan samtidig djup ventrombos. (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet postoperativt som subkutan injektion.

Den första dosen ska ges 6 timmar efter avslutad operation under förutsättning att hemostas har etablerats.

Behandlingen bör pågå till dess att risken för venös tromboembolism har minskat, vanligtvis tills patienten är rörlig och i åtminstone 5 till 9 dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som

genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med fondaparinux i upp till ytterligare 24 dagar övervägas (se avsnitt 5.1).

Medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer baserat på en individuell riskbedömning

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen givet som subkutan injektion. En behandlingstid på 6-14 dagar har förelegat i studier på medicinska patienter (se avsnitt 5.1).

Behandling av instabil angina/icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen givet som en subkutan injektion. Behandlingen bör initieras så snart som möjligt efter diagnos och fortgå upp till högst 8 dagar eller tills utskrivning från sjukhus om detta sker tidigare.

Om en patient ska genomgå perkutan koronarintervention (PCI) ska ofraktionerat heparin (UFH) ges under PCI enligt gällande praxis med hänsyn tagen till patientens potentiella blödningsrisk inklusive tidpunkten för senast intagna fondaparinuxdos (se avsnitt 4.4.). Val av tidpunkten för omstart av subkutan behandling med fondaparinux efter borttagande av introduktionskatetern ska baseras på klinisk bedömning. I den pivotala kliniska UA/NSTEMI-prövningen återupptogs inte behandling med fondaparinux tidigare än 2 timmar efter borttagande av introduktionskatetern.

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI)

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen. Den första dosen ska ges intravenöst och efterföljande doser ska ges som subkutana injektioner. Behandlingen bör initieras så snart som möjligt efter diagnos och fortgå upp till maximalt 8 dagar eller tills utskrivning från sjukhus om detta sker tidigare.

Om en patient ska genomgå icke-primär PCI ska ofraktionerat heparin (UFH) ges under PCI enligt gällande praxis med hänsyn tagen till patientens potentiella blödningsrisk inklusive tidpunkten för senast intagna fondaparinuxdos (se avsnitt 4.4.). Val av tidpunkten för omstart av subkutan behandling med fondaparinux efter borttagande av introduktionskatetern ska baseras på klinisk bedömning. I den pivotala kliniska STEMI-prövningen återupptogs inte behandling med fondaparinux tidigare än 3 timmar efter borttagande av introduktionskatetern.

- *Patienter som ska genomgå koronar bypass-operation (CABG)*
Hos STEMI- eller UA/NSTEMI-patienter som genomgår en koronar bypass-operation (CABG) bör fondaparinux, om möjligt, inte ges 24 timmar före operation. Behandling med fondaparinux kan påbörjas igen 48 timmar postoperativt.

Behandling av yttlig ventrombos

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet som subkutan injektion. Patienter lämpliga för behandling med fondaparinux 2,5 mg bör ha akut, symtomgivande, isolerad spontan SVT i de nedre extremiteterna, minst 5 cm lång och dokumenterad med ultraljudsundersökning eller andra objektiva metoder. Behandlingen ska påbörjas så snart som möjligt efter diagnos och efter uteslutande av samtidig DVT eller yttlig ventrombos inom 3 cm från den safenofemorala junctionen. Behandlingen bör fortsätta minst 30 dagar och som mest upp till 45 dagar hos patienter med hög risk för tromboemboliska komplikationer (se avsnitt 4.4 och 5.1). Patienter bör rekommenderas att själva injicera läkemedlet när de bedöms som villiga och kapabla att göra det. Läkaren ska tillhandahålla klara instruktioner för självinjektion.

- *Patienter som ska genomgå kirurgi eller annan invasiv procedur*
Till patienter med yttlig ventrombos som ska genomgå kirurgi eller annan invasiv procedur ska, om möjligt, fondaparinux inte ges under 24 timmar före operation. Behandling med fondaparinux kan påbörjas igen minst 6 timmar postoperativt under förutsättning att hemostas har uppnåtts.

Särskilda patientgrupper

Profylax av VTE efter kirurgi

Hos patienter som genomgår kirurgi bör den rekommenderade tidpunkten för den första injektionen fondaparinux strikt följas hos patienter ≥ 75 år och/eller med en kroppsvikt < 50 kg och/eller med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min.

Den första dosen fondaparinux ska ges tidigast 6 timmar efter avslutad operation. Injektionen ska endast ges om hemostas har etablerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

- *Profylax av VTE* - Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Hos patienter med kreatininclearance i intervallet 20 till 50 ml/min ska dosen reduceras till 1,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - fondaparinux ska inte ges till patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Ingen dosreduktion krävs för patienter med kreatininclearance > 20 ml/min.

Behandling av ytlig ventrombos- Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Dosen ska minskas till 1,5 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min). Säkerheten och effekten av 1,5 mg har inte studerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion –

- *Profylax av VTE och Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- *Behandling av ytlig ventrombos*- Säkerheten och effekten av fondaparinux till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte studerats, därför rekommenderas inte fondaparinux till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Låg kroppsvikt

- *Profylax av VTE och Behandling av UA/NSTEMI och STEMI*- Patienter med kroppsvikt < 50 kg har större risk för blödning. Eliminationen av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4).
- *Behandling av ytlig ventrombos*- Säkerheten och effekten av fondaparinux till patienter med kroppsvikt < 50 kg har inte studerats, därför rekommenderas inte fondaparinux till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

• *Subkutan administrering*

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfinger; greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.

- *Intravenös administrering (endast första dosen till patienter med STEMI)*
Intravenös administrering bör ske genom en redan existerande intravenös kanal, antingen direkt eller genom användning av en liten volym (25 eller 50 ml) 0,9%-ig koksaltlösning i minibag. För att undvika förlust av läkemedel vid användning av den förfyllda sprutan ska luftbubblan inte avlägsnas från sprutan innan injektionen ges. Den intravenösa slangen ska spolats rent ordentligt med koksaltlösning efter injektion för att säkerställa att allt läkemedel administrerats. Om läkemedlet administreras via en minibag bör infusionen ges under 1-2 minuter.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- pågående kliniskt signifikant blödning
- akut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion definierad som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux får inte administreras intramuskulärt.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsar (t.ex. trombocytall <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller inom kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

För profylax av VTE, ska läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoida läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behov bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

För behandling av UA/NSTEMI och STEMI ska fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar risken för blödning (såsom GP IIb/IIIa-hämmare eller trombolytika).

För behandling av yttlig ventrombos- Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar risken för blödning.

PCI och risk för katetertrombos

Hos STEMI-patienter som genomgår primär PCI rekommenderas inte användning av fondaparinux inför eller under PCI. Användning av fondaparinux rekommenderas inte heller inför eller under PCI hos UA/NSTEMI-patienter med livshotande tillstånd som kräver akut revaskularisering. Det vill säga patienter med refraktär eller återkommande angina associerad med dynamiska ST-förändringar, hjärtsvikt, livshotande arytmier eller hemodynamisk instabilitet.

Hos UA/NSTEMI- och STEMI-patienter som genomgår icke-primär PCI rekommenderas inte användningen av fondaparinux som enda antikoagulantia på grund av en ökad risk för katetertrombos (se kliniska studier avsnitt 5.1). Därför ska tilläggsbehandling med UFH användas vid icke-primär PCI i enlighet med gällande praxis (se dosering i avsnitt 4.2).

Patienter med yttlig ventrombos

Förekomsten av yttlig ventrombos mer än 3 cm från den safenofemorala junctionen ska bekräftas och samtidig DVT uteslutas med kompressionsultraljud eller annan objektiv metod innan behandlingen

med fondaparinux påbörjas. Det finns inga data gällande användningen av fondaparinux 2,5 mg till patienter med ytlig ventrombos med samtidig DVT eller med ytlig ventrombos inom 3 cm från den safenofemorala junctionen (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Säkerheten och effekten av fondaparinux 2,5 mg har inte studerats hos följande grupper: patienter med ytlig ventrombos efter skleroterapi eller som komplikation av en intravenös infart, patienter med en historik med ytlig ventrombos inom de 3 senaste månaderna, patienter med en historik med venös tromboembolisk sjukdom inom de senaste 6 månaderna eller patienter med cancer i aktiv fas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Spinal-/ epiduralanestesi

Epidurala eller spinala hematom, som kan ge upphov till långvarig eller livslång förlamning, kan inte uteslutas om fondaparinux ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi. Risken för dessa sällsynta biverkningar kan vara förhöjd om epidurala katetrar sitter kvar efter operation eller vid samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar hemostasen.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

- *Profylax av VTE och Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - Patienter med kroppsvikt <50 kg har en ökad risk för blödning. Elimination av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).
- *Behandling av ytlig ventrombos*- Det finns inga kliniska data tillgängligt för användning av fondaparinux för behandling av ytlig ventrombos hos patienter med kroppsvikt <50 kg. Därför rekommenderas inte fondaparinux för behandling av ytlig ventrombos till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Fondaparinux utsöndras främst via njurarna.

- *Profylax av VTE* - Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har en ökad risk för blödning och VTE och ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Det finns endast begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med kreatininclearance under 30 ml/min.
- *Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - Det finns endast begränsade kliniska data tillgängligt avseende behandling av UA/NSTEMI och STEMI med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med kreatininclearance mellan 20 och 30 ml/min. Därför ska läkaren avgöra om nyttan av behandling överväger riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.3).
- *Behandling av ytlig ventrombos*- Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance <20 ml/min (se avsnitt 4.3). Dosen ska minskas till 1,5 mg en gång dagligen till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten av 1,5 mg har inte studerats.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

- *Profylax av VTE och Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - Dosjustering av fondaparinux krävs inte. Dock ska försiktighet iakttas om användning av fondaparinux övervägs på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).
- *Behandling av yttlig ventrombos*- Det finns inga kliniska data tillgängligt för användning av fondaparinux för behandling av yttlig ventrombos hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas inte fondaparinux för behandling av yttlig ventrombos till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux ska användas med försiktighet till patienter med HIT i anamnesen. Effekt och säkerhet av fondaparinux har inte studerats specifikt hos patienter med HIT typ II. Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Latexallergi

Nålskyddet till den förfyllda sprutan kan innehålla latex (torrt naturgummi) som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga för latex.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia (warfarin), trombocyt hämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken av fondaparinux. Dosen av fondaparinux (10 mg) i interaktionsstudierna var högre än den rekommenderade dosen för nuvarande indikationer. Fondaparinux påverkade varken INR-aktiviteten för warfarin, blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Efterbehandling med andra antikoagulantia

Om uppföljande behandling ska påbörjas med heparin eller LMWH bör, som en allmän regel, den första injektionen ges ett dygn efter den sista injektionen av fondaparinux.

Om efterbehandling med vitamin K-antagonist krävs, ska behandling med fondaparinux fortsätta tills målvärdet för INR har uppnåtts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fondaparinux saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Fondaparinux utsöndras i bröstmjölk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjölk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av fondaparinux på fertiliteten hos människor. Djurstudier visar inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade, allvarliga biverkningarna med fondaparinux är blödningskomplikationer (olika blödningsställen inklusive sällsynta fall av intrakraniell/intracerebral och retroperitoneal blödning) och anemi. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos

- 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlats i upp till 14 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 patienter som genomgått behandling för instabil angina (UA) eller NSTEMI akut koronarsyndrom (ACS) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 patienter som genomgått behandling för STEMI-ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 patienter som behandlats för venös tromboemboli och behandlats med fondaparinux under i genomsnitt 7 dagar (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml och Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av indikationernas kirurgiska och medicinska sammanhang. Biverkningsprofilen som rapporteras i ACS-programmet överensstämmer med biverkningarna som har identifierats för VTE-profylax.

Biverkningarna anges nedan efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner och infestationer</i>			postoperativa sårinfektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi, postoperativ blödning, uterovaginal blödning*, hemoptys, hematuri, hematom, gingival blödning, purpura, näsblödning, gastrointestinal blödning, hemartros*, ögonblödning*, kontusion*	trombocytopeni, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	retroperitoneal blödning*, leverblödning, intrakraniell/intracerebral blödning*

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Immunsystem-sjukdomar</i>			allergisk reaktion (inklusive mycket sällsynta rapporter om angioödem, anafylaktoid/anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolism och nutrition</i>			hypokalemi, förhöjd halt av icke-proteinkväve (Npn) ^{1*}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		huvudvärk	ångest, förvirring, yrsel, somnolens, svindel
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			hypotoni
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		dyspné	hosta
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkning	buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>		onormala leverfunktionsprover, förhöjda leverenzymmer	bilirubinemi
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		hudutslag, pruritus	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>		ödem, perifert ödem, smärta, feber, bröstsmärta, sårsekretion	reaktion på injektionsstället, bensmärta, trötthet, rodnad, synkope, blodvallning, genitalt ödem

⁽¹⁾ Npn står för icke-proteinkväve som urea, urinsyra, aminosyra osv.

* Biverkningarna inträffade vid högre doser: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml och 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Blödning var en vanlig rapporterad händelse hos patienter med UA/NSTEMI och STEMI. Incidensen av bekräftade större blödningar till och med dag 9 i fas III UA/NSTEMI-studien var 2,1% (fondaparinux) respektive 4,1 % (enoxaparin). Incidensen av allvarlig blödning bedömd enligt TIMI-kriterier till och med dag 9 i fas III STEMI-studien var 1,1% (fondaparinux) respektive 1,4% (kontroll[UFH/placebo]).

I fas III UA/NSTEMI-studien var de vanligaste inrapporterade icke blödningsbiverkningarna (rapporterade hos minst 1 % av försökspersonerna som erhöll fondaparinux) huvudvärk, bröstsmärta och förmaksflimmer.

I fas III STEMI-studien var de vanligaste inrapporterade icke blödningsbiverkningarna (rapporterade hos minst 1% av försökspersonerna som erhöll fondaparinux) förmaksflimmer, feber, bröstsmärta, huvudvärk, ventrikulär takykardi, kräkningar och hypotension.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer ska leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska effekten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (ATIII)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till ATIII potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som ATIII utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombocytutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocytter.

Vid dosering med fondaparinux 2,5 mg påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten. Dock har sällsynta spontana rapporter inkommit gällande förlängning av aPTT.

Fondaparinux korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT). Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Kliniska studier

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och som behandlas i upp till 9 dagar: Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux var utformat för att visa effekten hos fondaparinux som profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (VTE), dvs proximal och distal djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos patienter som genomgick omfattande ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom operation av höftfrakturer samt omfattande knä- och höftledsplastikoperationer. Fler än 8 000 patienter (höftfrakturkirurgi – 1 711, höftledsplastik – 5 829, större knäoperationer – 1

367) har studerats i kontrollerade fas II- och fas III-studier. Behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, påbörjad 6-8 timmar postoperativt, jämfördes med behandling med enoxaparin 40 mg en gång dagligen, påbörjad 12 timmar före kirurgi, eller 30 mg två gånger dagligen, påbörjad 12-24 timmar efter kirurgi.

Vid en sammanslagen analys av dessa studier sågs en signifikant minskning (54% [95% CI, 44%; 63%]) i frekvensen VTE bedömt upp till 11 dagar efter operation vid behandling med fondaparinux i rekommenderad dos jämfört med enoxaparin, oavsett vilken typ av operation som utförts. Majoriteten av händelser diagnostiserades genom en förbestämd flebografi och bestod huvudsakligen av distal DVT, men incidensen proximal DVT reducerades också signifikant. Beträffande incidensen symptomatisk VTE, inkluderande LE, sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

I jämförande studier med enoxaparin 40 mg en gång dagligen där behandlingen påbörjades 12 timmar före operation observerades större blödningar hos 2,8% av de patienter som behandlades med rekommenderad dos fondaparinux jämfört med 2,6% av dem som behandlades med enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår

höftfrakturkirurgi och som behandlas i upp till 24 dagar efter 1 veckas initial profylax:

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 737 patienter med fondaparinux 2,5 mg, en gång dagligen i 7 +/- 1 dagar efter höftfrakturkirurgi. Vid slutet av denna period randomiserades 656 patienter till fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 21 +/- 2 dagar. En signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE erhöles med fondaparinux jämfört med placebo [3 patienter (1,4%) respektive 77 patienter (35%)]. Majoriteten (70/80) av de registrerade fallen av VTE var venografiskt detekterade asymptomatiske fall av DVT. En signifikant reduktion av frekvensen symptomatisk VTE (DVT/LE) erhöles också med fondaparinux [1 (0,3%) respektive 9 (2,7%) patienter] inklusive 2 fall av fatal LE rapporterade i placebogruppen. Större blödningar, i samtliga fall på operationsstället och icke fatala, observerades hos 8 patienter (2,4%) som behandlades med fondaparinux jämfört med 2 (0,6%) för placebo.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi:

I en dubbelblind klinisk studie randomiserades 2 927 patienter till behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller dalteparin 5 000 IE en gång dagligen, givet som en injektion preoperativt om 2 500 IE och en första injektion postoperativt om 2 500 IE, under 7+2 dagar. De främsta lokaliseringarna för kirurgi var kolon/rektum, magsäck, lever, kolecystektomi eller annan gallvägskirurgi. 69% av patienterna genomgick cancerkirurgi. Patienter som genomgick urologisk kirurgi (utom njurkirurgi), gynekologisk, laparoskopisk eller kärlkirurgi inkluderades inte i studien.

I denna studie var incidensen av all VTE 4,6% (47/1 027) i gruppen som fick fondaparinux och 6,1% (62/1 021) i gruppen som fick dalteparin, oddskvotminskning [95% CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Skillnad i förekomst av all VTE mellan behandlingsgrupperna, vilken inte var statistiskt signifikant, beror främst på en minskning av asymtomatisk distal DVT. Förekomsten av symptomatisk DVT var jämförbar mellan behandlingsgrupperna: 6 patienter (0,4%) i gruppen som fick fondaparinux och 5 patienter (0,3%) i gruppen som fick dalteparin. I den stora subgrupp av patienter som genomgick cancerkirurgi (69% av patientpopulationen) var förekomsten av VTE 4,7% i gruppen som fick fondaparinux jämfört med 7,7% i gruppen som fick dalteparin.

Större blödningar observerades hos 3,4% av patienterna i gruppen som fick fondaparinux och hos 2,4% i gruppen som fick dalteparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer p.g.a. nedsatt mobilitet under akut sjukdom:

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 839 patienter med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 6 till 14 dagar. Denna studie inkluderade akut sjuka patienter, ≥60 år gamla, sängliggande med förväntat behov av vila i minst 4 dagar och som hospitaliserats p.g.a. kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller

inflammatorisk sjukdom. Fondaparinux gav en signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE jämfört med placebo [18 patienter (5,6%) respektive 34 patienter (10,5%)]. Majoriteten av fallen var asymtomatisk distal DVT. Fondaparinux gav också en signifikant minskning av frekvensen verifierad fatal LE [0 patienter (0,0%) respektive 5 patienter (1,2%)]. Större blödningar observerades hos 1 patient (0,2%) i respektive grupp.

Behandling av instabil angina eller icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

OASIS 5 var en dubbelblind, randomiserad, non-inferiority-studie av cirka 20 000 patienter med UA/NSTEMI där behandling med 2,5 mg fondaparinux givet subkutant en gång dagligen jämfördes med behandling med subkutant enoxaparin 1 mg/kg givet två gånger dagligen. Alla patienter erhöll standardbehandling av UA/NSTEMI varav 34% av patienterna genomgick PCI och 9% CABG. Genomsnittlig behandlingstid var 5,5 dagar i fondaparinuxgruppen och 5,2 dagar i enoxaparingruppen. Om PCI utfördes fick patienterna antingen intravenöst fondaparinux (fondaparinux-patienter) eller viktjusterat intravenöst UFH (enoxaparin-patienter) som adjuvant behandling, beroende av tidpunkt för senast intagna subkutana dos och planerad användning av GP IIb/IIIa-hämmare. Patienternas medelålder var 67 år och cirka 60% av patienterna var 65 år och äldre. Ungefär 40% av patienterna hade lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80) och cirka 17% av patienterna hade måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min).

Primär verifierad endpoint var kombinationen av död, hjärtinfarkt (MI) och refraktär ischemi (RI) inom 9 dagar efter randomisering. Av patienterna i fondaparinuxgruppen hade 5,8% nått primär endpoint vid dag 9 jämfört med 5,7% av de enoxaparinbehandlade patienterna (hazard ratio 1,01; 95% CI; 0,90;1,13, ensidigt non-inferiority p-värde = 0,003).

Vid dag 30 sågs en signifikant reduktion av incidensen av total mortalitet från 3,5% för enoxaparin till 2,9% för fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% CI; 0,71;0,97; p = 0,02). Ingen statistisk skillnad mellan fondaparinuxs och enoxaparins effekt på incidensen av MI och RI påvisades.

Incidensen av större blödningar vid dag 9 var för fondaparinux och enoxaparin 2,1% respektive 4,1% (hazard ratio 0,52; 95% CI; 0,44;0,61; p < 0,001).

Effektfynden och incidensen av större blödning var likvärdiga mellan de prespecificerade subgrupperna såsom äldre, patienter med nedsatt njurfunktion och typ av samtidigt administrerat trombocyttaggregationshämmande medel (acetylsalicylsyra, tienopyridiner eller GP IIb/IIIa-hämmare).

I subgruppen av patienter som behandlats med fondaparinux eller enoxaparin och som genomgick PCI hade 8,8% respektive 8,2% nått primär endpoint (död/MI/RI) inom 9 dagar efter randomisering (hazard ratio 1,08; 95% CI; 0,92;1,27). Dag 9 var incidensen för större blödningar i denna subgrupp 2,2% och 5,0% för fondaparinux respektive enoxaparin (hazard ratio 0,43; 95% CI; 0,33;0,57). Hos patienter som genomgick PCI var förekomsten av verifierade katetertromboser 1,0% respektive 0,3% hos de som fick fondaparinux jämfört med enoxaparin.

Behandling av instabil angina (UA) eller icke ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) hos patienter som genomgick efterföljande PCI med tilläggsbehandling av UFH.

I en studie av 3235 högrisk-UA/STEMI patienter inplanerade för angiografi och som behandlades med open-label fondaparinux (OASIS 8/FUTURA), var 2026 patienter lämpliga för PCI randomiserade till att få en av två dubbelblinda dosregimer av UFH som tilläggsbehandling. Alla inskrivna patienter fick fondaparinux 2,5 mg subkutant, en gång dagligen i upp till 8 dagar, eller tills utskrivning från sjukhus. Randomiserade patienter fick antingen "lågdos" UFH regim (50IE/kg oberoende av planerad GPIIb/IIIa-användning, icke ACT styrd) eller "standarddos" UFH regim (ingen GPIIb/IIIa-användning; 85IE/kg, ACT styrd; planerad GPIIb/IIIa-användning: 60IE/kg, ACT styrd) omedelbart före starten av PCI.

Karakteristika samt varaktigheten i fondaparinuxbehandlingen vid baslinjen var jämförbara i båda grupperna UFH. Hos patienter randomiserade till "standarddos" UFH eller "lågdos" UFH regim var mediantosen UFH 85IE/kg respektive 50IE/kg.

Det primära effektmåttet var en kombination av peri-PCI (definierad som tiden för randomisering upp till 48 timmar efter PCI) bekräftad större eller mindre blödning, eller större vaskulära komplikationer vid infartsstället.

Resultat	Incidens		Odds Ratio ¹ (95%CI)	p-värde
	Lågdos UFH N = 1024	Standarddos UFH N = 1002		
Primär Peri-PCI större eller mindre blödning, eller större vaskulära komplikationer vid infartsstället	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Sekundär				
Peri-PCI större blödning	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Peri-PCI mindre blödning	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Större vaskulära komplikationer vid infartsstället	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Peri-PCI större blödning eller död, MI eller TVR vid Dag 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Död, MI eller TVR vid Dag 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

¹: Odds ratio: Lågdos/Standarddos

Notera: MI - hjärtinfarkt. TVR – “target vessel revascularization”

Förekomsten av verifierade katetertromboser var 0,1% (1/1002) respektive 0,5% (5/1024) hos patienter randomiserade till "standarddos" respektive "lågdos" av UFH under PCI. Fyra (0,3%) icke randomiserade patienter fick tromboser i diagnoskatetern under koronar angiografi. Tolv (0,37%) inskrivna patienter fick tromboser i artärkatetern, av dessa rapporterades 7 under angiografi och 5 under PCI.

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI)

OASIS 6 var en dubbelblind, randomiserad studie som utvärderade säkerhet och effekt av fondaparinux 2,5 mg givet en gång dagligen jämfört med sedvanlig vård (placebo (47%) eller UFH (53%) hos cirka 12 000 patienter med STEMI. Alla patienter erhöll standardbehandling för STEMI, inkluderande primär PCI (31%), trombolytika (45%) eller ingen reperfusion (24%). Av patienterna som behandlats med trombolytika var 84% behandlade med ett icke-fibrinspecifikt läkemedel, främst streptokinas. Genomsnittlig behandlingstid med fondaparinux var 6,2 dagar. Patienternas medelålder var 61 år och cirka 40% av patienterna var 65 år och äldre. Ungefär 40% av patienterna hade lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80) och cirka 14% av patienterna hade måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min).

Primär verifierad endpoint var kombinationen av död och reinfarkt inom 30 dagar efter randomisering. Fondaparinux gav en signifikant reducerad incidens av död/reinfarkt vid dag 30, från 11,1% för kontrollgruppen till 9,7% för fondaparinux (hazard ration 0,86; 95% CI; 0,77;0,96; p = 0,008). I predefinierade stratum där fondaparinux jämfördes med placebo (d v s patienter behandlade med icke fibrinspecifika fibrinolytika (77,3%), ingen reperfusion (22%), fibrinspecifika fibrinolytika (0,3%) och primär PCI (0,4%) var incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 signifikant reducerad, från 14,0% för placebo till 11,3% för fondaparinux (hazard ratio 0,80; 95% CI, 0,69;0,93; p = 0,003). I predefinierade stratum där fondaparinux jämfördes med UFH (patienter behandlade med primär PCI (58,5%), fibrinspecifikt fibrinolytika (13%), icke fibrinspecifika fibrinolytika (2,6%) och ingen reperfusion (25,9%)) påvisades ingen signifikant skillnad gällande effekten av fondaparinux och UFH på incidensen av död/reinfarkt vid dag 30, incidensen var 8,3% respektive 8,7% (hazard ratio 0,94; 95% CI; 0,79;1,11; p = 0,460). Dock var, i detta stratum, i subgruppen av patienter som genomgick trombolys eller ingen reperfusion (d v s patienter som inte genomgick primär PCI) incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 signifikant reducerad från 14,3% för UFH till 11,5% med fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,64;0,98; p = 0,03).

Incidensen av total mortalitet vid dag 30 var också signifikant reducerad, från 8,9% för kontrollgruppen till 7,8% i fondaparinuxgruppen (hazard ratio 0,87; 95% CI; 0,77;0,98; p = 0,02). Skillnaden i mortalitet var statistisk signifikant i stratum 1 (placebo som komparator) men inte i stratum 2 (UFH som komparator). Mortalitetstvinsterna som sågs för fondaparinux kvarstod till slutet av uppföljningen vid dag 180.

Hos patienter som revaskulariserades med trombolytika reducerade fondaparinux signifikant incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 från 13,6% för kontrollgruppen till 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,68;0,93; p = 0,003). Hos patienter som initialt inte reperfunderades reducerade fondaparinux incidensen av död/reinfarkt signifikant vid dag 30 från 15% hos kontrollgruppen till 12,1% för fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,65;0,97; p = 0,023). Hos patienter som behandlats med primär PCI var skillnaden i effekt för fondaparinux och kontroll gällande incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 inte signifikant mellan de två grupperna [6,0% i fondaparinuxgruppen respektive 4,8% i kontrollgruppen; hazard ratio 1,26; 95% CI; 0,96;1,66].

Vid dag 9 hade 1,1% av patienterna som behandlades med fondaparinux och 1,4% av patienterna i kontrollgruppen fått en allvarlig blödning. Hos patienter som fått trombolytika förekom en allvarlig blödning hos 1,3% av de fondaparinuxbehandlade patienterna och hos 2,0% av kontrollerna. Hos patienterna som initialt inte genomgick reperfusion var incidensen för allvarlig blödning 1,2% för fondaparinux respektive 1,5% för kontrollerna. För patienterna som genomgick primär PCI var incidensen för allvarlig blödning 1,0% för fondaparinuxgruppen respektive 0,4% för kontrollerna.

Hos patienter som genomgick primär PCI var förekomsten av verifierade katetertromboser 1,2% respektive 0% hos de som fick fondaparinux jämfört med en kontrollgrupp.

Effektfynden och incidensen av allvarlig blödning var likvärdiga mellan de förspecifierade subgrupperna såsom äldre, patienter med nedsatt njurfunktion och typ av samtidig administrerat trombocyttaggregationshämmande medel (acetylsalicylsyra, tienopyridiner).

Behandling av patienter med akut symtomgivande spontan ytlig ventrombos utan samtidig djup ventrombos (DVT).

En randomiserad dubbelblind klinisk studie (CALISTO) inkluderade 3002 patienter med akut symtomgivande, isolerad, spontan ytlig ventrombos i de nedre extremiteterna, minst 5 cm lång, bekräftad med kompressionsultradjud. Patienter var inte inkluderade om de hade samtidig DVT eller ytlig ventrombos inom 3 cm från den safenofemorala junctionen. Patienter var exkluderade om de hade kraftigt nedsatt leverfunktion, kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), låg kroppsvikt (<50 kg), cancer i aktiv fas, symtomgivande PE eller en i tid närliggande historia av DVT/PE (<6 månader) eller ytlig ventrombos (<90 dagar), eller ytlig ventrombos förknippad med skleroterapi eller som komplikation efter intravenös infart eller att de hade hög risk för blödningar.

Patienter randomiserades för att få fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 45 dagar utöver stödstrumpor, smärtstillande och/eller lokala NSAID-antiinflammatoriska medel. Uppföljning fortsatte till och med dag 77. Studiepopulationen bestod av 64% kvinnor med en medelålder på 58 år, 4,4% hade kreatininclearance <50 ml/min.

Det primära effektivitetsmättet, en blandning av symtomgivanden PE, symtomgivande DVT, förlängning av symtomgivande ytlig ventrombos, återkommande symtomgivande ytlig ventrombos eller död till och med dag 47, minskade avsevärt från 5,9% hos patienter som fick placebo till 0,9% hos de som fick fondaparinux 2,5 mg (relativ riskminskning: 85,2%; 95% CIs, 73,7% till 91,7% [p<0,001]. Förekomsten av varje tromboembolisk händelse i det primära effektivitetsmättet minskade också avsevärt hos fondaparinux patienterna enligt följande: symtomgivande PE [0 (0%) jämfört med 5 (0,3%) (p=0,031)], symtomgivande DVT [3 (0,2%) jämfört med 18 (1,2%); relativ riskminskning 83,4% (p<0,001)], förlängning av symtomgivande ytlig ventrombos [4 (0,3%) jämfört med 51 (3,4%); relativ riskminskning 92,2% (p<0,001)], återkommande symtomgivande ventrombos [5 (0,3%) jämfört med 24 (1,6%); relativ riskminskning 79,2% (p<0,001)].

Dödligheten var låg och likvärdig mellan de båda behandlingsgrupperna med 2 (0,1%) dödsfall i fondaparinuxgruppen jämfört med 1 (0,1%) dödsfall i placebogruppen.

Effekten kvarstod i upp till dag 77 och överensstämde mellan samtliga förbestämda undergrupper inklusive patienter med åderbräck och patienter med ytliga ventromboser lokaliserade under knät.

Större blödningar under behandlingen förekom hos 1 (0,1%) fondaparinuxpatient och 1 (0,1%) placebopatient. Kiniskt relevanta, ej större blödningar, förekom hos 5 (0,3%) fondaparinuxpatienter och 8 (0,5%) placebopatienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{\max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad subkutan dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{\max} och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än ATIII, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Biotransformation

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Eliminering

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 - 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda grupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp gällande profylax av VTE eller behandling av ytlig ventrombos eller akut koronart syndrom (AKS).

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrans med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter som är äldre än 75 år och som genomgått ortopedisk kirurgi, var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut), är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Associerad slutlig halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Nedsatt leverfunktion - Efter en subkutan singeldos av fondaparinux, hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Category B), sänktes det totala (dvs. bundet och obundet) C_{max} och AUC med 22% respektive 39%, jämfört med patienter med normal leverfunktion. De lägre plasmakoncentrationerna av fondaparinux hänfördes till minskad bindning till ATIII, indirekt till de lägre ATIII plasmakoncentrationerna hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket resulterar i ökat renalt clearance för fondaparinux. Följaktligen förväntas koncentrationen av obundet fondaparinux vara oförändrad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, således behövs ingen dosjustering baserat på farmakokinetiken.

Fondaparinux farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmän toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av begränsad exponering är djurexperimentella data otillräckliga för att påvisa reproduktionstoxikologiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Om fondaparinuxnatrium tillsätts till en minibag innehållande 0,9%-ig koksaltlösning bör den helst ges omedelbart, men kan förvaras i rumstemperatur i upp till 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp av brombutyl- eller klorbutylelastomer.

Arixtra finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor. Det finns två typer av sprutor:

- spruta med en blå kolvstång och ett automatiskt säkerhetssystem
- spruta med blå kolvstång och ett manuellt säkerhetssystem.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta. Intravenös administrering bör ske genom en redan existerande intravenös kanal antingen direkt eller genom användning av en liten volym (25 eller 50 ml) 0,9%-ig koksaltlösning i minibag.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering genom subkutan injektion finns i bipacksedeln.

Skyddssystemet för Arixtra förfyllda sprutor har utformats med ett säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna med akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingstiden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- pågående kliniskt signifikant blödning
- akut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsar (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfpyrazon, tiklopidin eller klopido-grel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2).

Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min).

Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux ska användas med försiktighet till patienter med HIT i anamnesen. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II. Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Latexallergi

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga för latex.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av fondaparinux på fertiliteten hos människor. Djurstudier visar inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade, allvarliga biverkningarna med fondaparinux är blödningsskomplikationer (olika blödningställen inklusive sällsynta fall av intrakraniell/intracerebral och retroperitoneal blödning). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningssbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos

- 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlats i upp till 14 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 patienter som genomgått behandling för instabil angina (UA) eller NSTEMI akut koronarsyndrom (ACS) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 patienter som genomgått behandling för STEMI-ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 patienter som behandlats för venös tromboemboli och behandlats med fondaparinux under i genomsnitt 7 dagar (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml och Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av indikationernas kirurgiska och medicinska sammanhang. Biverkningsprofilen som rapporteras i ACS-programmet överensstämmer med biverkningarna som har identifierats för VTE-profylax.

Biverkningarna anges nedan efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner och infestationer</i>			postoperativa sårinfektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi, postoperativ blödning, uterovaginal blödning*, hemoptys, hematuri, hematom, gingival blödning, purpura, näsblödning, gastrointestinal blödning, hemartros*, ögonblödning*, kontusion*	trombocytopeni, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	retroperitoneal blödning*, leverblödning, intrakraniell/ intracerebral blödning*
<i>Immunsystem-sjukdomar</i>			allergisk reaktion (inklusive mycket sällsynta rapporter om angioödem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolism och nutrition</i>			hypokalemi, förhöjd halt av icke-proteinkväve (Npn) ^{1*}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		huvudvärk	ångest, förvirring, yrsel, somnolens, svindel
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			hypotoni
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		dyspné	hosta
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkning	buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>		onormala leverfunktionsprover, förhöjda leverenzymmer	bilirubinemi

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		hudutslag, pruritus	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>		ödem, perifert ödem, smärta, feber, bröstsmärta, sårsekretion	reaktion på injektionsstället, bensmärta, trötthet, rodnad, synkope, blodvallning, genitalt ödem

⁽¹⁾ Npn står för icke-proteinkväve som urea, urinsyra, aminosyra osv.

* Biverkningarna inträffade vid högre doser: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml och 10 mg/0,8 ml.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten. Dock har sällsynta spontana rapporter inkommit gällande förlängning av aPTT. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT). Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparinatrium 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolys eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertention exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

En dosfinnande och farmakokinetisk pilotstudie av fondaparinux hos barn med djup ventrombos

I en öppen studie på 24 barn (n = 10, ålder 1 till ≤ 5 år vikt 8-20 kg, n = 7, ålder 6 till ≤ 12 år vikt 17-47 kg och n = 7 ålder 13 till ≤ 18 år vikt 47-130 kg) med diagnosen ventrombos vid inträdet i studien gavs fondaparinux. Majoriteten av patienterna var av latinamerikanskt/spanskt ursprung (67 %) och 58 % var pojkar. Fondaparinux gavs i en startdos på 0,1 mg/kg subkutant en gång dagligen och dosen justerades för att nå maximala koncentrationer av fondaparinuxnatrium på 0,5 till 1 mg/L efter 4 timmar. Mediantiden för behandling i studien var 3,5 dagar. Majoriteten av patienterna (88 %) nådde målkoncentrationen av fondaparinux 4 timmar efter den första dosen fondaparinux.

Två patienter rapporterade blödning under studien. En patient fick hypertensiv encefalopati åtföljd av

intrakraniell blödning på dag 5 av behandlingen, vilket ledde till att fondaparinux behandlingen avbröts. Mindre gastrointestinal blödning rapporterades hos en annan patient på dag 5 av behandlingen vilket resulterade i ett tillfälligt avbrott i fondaparinuxbehandlingen. Ingen slutsats om klinisk effektivitet kan dras från denna orandomiserade studie.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{max} och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{max} (h) - 2,4 (8 %) och C_{min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för C_{max} (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för C_{min} (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Biotransformation

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Eliminering

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Begränsade data finns tillgängliga på barn (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Efter en subkutan singeldos av fondaparinux, hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Category B), sänktes det totala (dvs. bundet och obundet) C_{max} och AUC med 22% respektive 39%, jämfört med patienter med normal leverfunktion. De lägre plasmakoncentrationerna av fondaparinux hänfördes till minskad bindning till ATIII, indirekt till de lägre ATIII plasmakoncentrationerna hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket resulterar i ökat renalt clearance för fondaparinux. Följaktligen förväntas koncentrationen av obundet fondaparinux vara oförändrad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, således behövs ingen dosjustering baserat på farmakokinetiken.

Fondaparinux farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp klorbutylelastomer.

Arixtra 5 mg/0,4 ml finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor. Det finns två typer av sprutor:

- spruta med en orange kolvstång och ett automatiskt säkerhetssystem
- spruta med orange kolvstång och ett manuellt säkerhetssystem.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Arixtra förfyllda sprutor har försetts med ett säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar. Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002

Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna med akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingens längden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- pågående kliniskt signifikant blödning
- akut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsar (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfpyrazon, tiklopidin eller klopido-grel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2).

Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reducering av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux ska användas med försiktighet till patienter med HIT i anamnesen. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II. Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Latexallergi

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga för latex.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av fondaparinux på fertiliteten hos människor. Djurstudier visar inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade, allvarliga biverkningarna med fondaparinux är blödningsskomplikationer (olika blödningssällen inklusive sällsynta fall av intrakraniell/intracerebral och retroperitoneal blödning). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos

- 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlats i upp till 14 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 patienter som genomgått behandling för instabil angina (UA) eller NSTEMI akut koronarsyndrom (ACS) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 patienter som genomgått behandling för STEMI-ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 patienter som behandlats för venös tromboemboli och behandlats med fondaparinux under i genomsnitt 7 dagar (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml och Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av indikationernas kirurgiska och medicinska sammanhang. Biverkningsprofilen som rapporteras i ACS-programmet överensstämmer med biverkningarna som har identifierats för VTE-profylax.

Biverkningarna anges nedan efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner och infestationer</i>			postoperativa sårinfektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi, postoperativ blödning, uterovaginal blödning*, hemoptys, hematuri, hematom, gingival blödning, purpura, näsblödning, gastrointestinal blödning, hemartros*, ögonblödning*, kontusion*	trombocytopeni, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	retroperitoneal blödning*, leverblödning, intrakraniell/ intracerebral blödning*
<i>Immunsystem-sjukdomar</i>			allergisk reaktion (inklusive mycket sällsynta rapporter om angioödem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolism och nutrition</i>			hypokalemi, förhöjd halt av icke-proteinkväve (Npn) ^{1*}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		huvudvärk	ångest, förvirring, yrsel, somnolens, svindel
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			hypotoni
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		dyspné	hosta
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkning	buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>		onormala leverfunktionsprover, förhöjda leverenzymmer	bilirubinemi

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		hudutslag, pruritus	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>		ödem, perifert ödem, smärta, feber, bröstsmärta, sårsekretion	reaktion på injektionsstället, bensmärta, trötthet, rodnad, synkope, blodvallning, genitalt ödem

⁽¹⁾ Npn står för icke-proteinkväve som urea, urinsyra, aminosyra osv.

* Biverkningarna inträffade vid högre doser: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml och 10 mg/0,8 ml.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.

ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten. Dock har sällsynta spontana rapporter inkommit gällande förlängning av aPTT. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT). Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparinnatrium 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar initialt under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolys eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertention exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

En dosfinnande och farmakokinetisk pilotstudie av fondaparinux hos barn med djup ventrombos

I en öppen studie på 24 barn (n = 10, ålder 1 till ≤ 5 år vikt 8-20 kg, n = 7, ålder 6 till ≤ 12 år vikt 17-47 kg och n = 7 ålder 13 till ≤ 18 år vikt 47-130 kg) med diagnosen ventrombos vid inträdet i studien gavs fondaparinux. Majoriteten av patienterna var av latinamerikanskt/spanskt ursprung (67 %) och 58 % var pojkar. Fondaparinux gavs i en startdos på 0,1 mg/kg subkutant en gång dagligen och dosen justerades för att nå maximala koncentrationer av fondaparinuxnatrium på 0,5 till 1 mg/L efter 4 timmar. Mediantiden för behandling i studien var 3,5 dagar. Majoriteten av patienterna (88 %) nådde målkoncentrationen av fondaparinux 4 timmar efter den första dosen fondaparinux.

Två patienter rapporterade blödning under studien. En patient fick hypertensiv encefalopati åtföljd av

intrakraniell blödning på dag 5 av behandlingen, vilket ledde till att fondaparinux behandlingen avbröts. Mindre gastrointestinal blödning rapporterades hos en annan patient på dag 5 av behandlingen vilket resulterade i ett tillfälligt avbrott i fondaparinuxbehandlingen. Ingen slutsats om klinisk effektivitet kan dras från denna orandomiserade studie.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{\max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{\max} och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är steady state plasmakoncentrationen för fondaparinux: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt \geq 50 kg, \leq 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: C_{\max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{\max} (h) - 2,4 (8 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för C_{\max} (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för C_{\min} (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Biotransformation

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Eliminering

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Begränsade data finns tillgängliga på barn (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Efter en subkutan singeldos av fondaparinux, hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Category B), sänktes det totala (dvs. bundet och obundet) C_{max} och AUC med 22% respektive 39%, jämfört med patienter med normal leverfunktion. De lägre plasmakoncentrationerna av fondaparinux hänfördes till minskad bindning till ATIII, indirekt till de lägre ATIII plasmakoncentrationerna hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket resulterar i ökat renalt clearance för fondaparinux. Följaktligen förväntas koncentrationen av obundet fondaparinux vara oförändrad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, således behövs ingen dosjustering baserat på farmakokinetiken.

Fondaparinux farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp klorbutylelastomer.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor. Det finns två typer av sprutor:

- spruta med en purpurröd kolvstång och ett automatiskt säkerhetssystem
- spruta med purpurröd kolvstång och ett manuellt säkerhetssystem

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Arixtra förfyllda sprutor har försetts med ett säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar. Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

EU/1/02/206/029

EU/1/02/206/030

EU/1/02/206/034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002

Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna med akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingstiden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- pågående kliniskt signifikant blödning
- akut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsar (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2).

Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2)

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med njurinsufficiensstilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2 , 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reducering av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux ska användas med försiktighet till patienter med HIT i anamnesen. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II. Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Latexallergi

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga för latex.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av fondaparinux på fertiliteten hos människor. Djurstudier visar inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade, allvarliga biverkningarna med fondaparinux är blödningsskomplikationer (olika blödningstillfällen inklusive sällsynta fall av intrakraniell/intracerebral och retroperitoneal blödning). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningbenägenhet (se avsnitt 4.4).

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos

- 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlats i upp till 14 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 patienter som genomgått behandling för instabil angina (UA) eller NSTEMI akut koronarsyndrom (ACS) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 patienter som genomgått behandling för STEMI-ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 patienter som behandlats för venös tromboemboli och behandlats med fondaparinux under i genomsnitt 7 dagar (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml och Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av indikationernas kirurgiska och medicinska sammanhang. Biverkningsprofilen som rapporteras i ACS-programmet överensstämmer med biverkningarna som har identifierats för VTE-profylax.

Biverkningarna anges nedan efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Infektioner och infestationer</i>			postoperativa sårinfektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi, postoperativ blödning, uterovaginal blödning*, hemoptys, hematuri, hematom, gingival blödning, purpura, näsblödning, gastrointestinal blödning, hemartros*, ögonblödning*, kontusion*	trombocytopeni, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	retroperitoneal blödning*, leverblödning, intrakraniell/ intracerebral blödning*
<i>Immunsystem-sjukdomar</i>			allergisk reaktion (inklusive mycket sällsynta rapporter om angioödem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)
<i>Metabolism och nutrition</i>			hypokalemi, förhöjd halt av icke-proteinkväve (Npn) ^{1*}
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		huvudvärk	ångest, förvirring, yrsel, somnolens, svindel
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			hypotoni
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		dyspné	hosta
<i>Magtarmkanalen</i>		illamående, kräkning	buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>		onormala leverfunktionsprover, förhöjda leverenzymmer	bilirubinemi

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		hudutslag, pruritus	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>		ödem, perifert ödem, smärta, feber, bröstsmärta, sårsekretion	reaktion på injektionsstället, bensmärta, trötthet, rodnad, synkope, blodvallning, genitalt ödem

⁽¹⁾ Npn står för icke-proteinkväve som urea, urinsyra, aminosyra osv.

* Biverkningarna inträffade vid högre doser: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml och 10 mg/0,8 ml.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.

ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten. Dock har sällsynta spontana rapporter inkommit gällande förlängning av aPTT. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT). Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbel-blind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparin 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivet verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatale och fatale VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolys eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertension exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivet verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatale och fatale VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

En dosfinnande och farmakokinetisk pilotstudie av fondaparinux hos barn med djup ventrombos

I en öppen studie på 24 barn (n = 10, ålder 1 till ≤ 5 år vikt 8-20 kg, n = 7, ålder 6 till ≤ 12 år vikt 17-47 kg och n = 7 ålder 13 till ≤ 18 år vikt 47-130 kg) med diagnosen ventrombos vid inträdet i studien gavs fondaparinux. Majoriteten av patienterna var av latinamerikanskt/spanskt ursprung (67 %) och 58 % var pojkar. Fondaparinux gavs i en startdos på 0,1 mg/kg subkutant en gång dagligen och dosen justerades för att nå maximala koncentrationer av fondaparinuxnatrium på 0,5 till 1 mg/L efter 4 timmar. Mediantiden för behandling i studien var 3,5 dagar. Majoriteten av patienterna (88 %) nådde målkoncentrationen av fondaparinux 4 timmar efter den första dosen fondaparinux.

Två patienter rapporterade blödning under studien. En patient fick hypertensiv encefalopati åtföljd av intrakraniell blödning på dag 5 av behandlingen, vilket ledde till att fondaparinux behandlingen avbröts. Mindre gastrointestinal blödning rapporterades hos en annan patient på dag 5 av behandlingen vilket resulterade i ett tillfälligt avbrott i fondaparinuxbehandlingen.

Ingen slutsats om klinisk effektivitet kan dras från denna orandomiserade studie.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{\max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{\max} och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt \geq 50 kg, \leq 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: C_{\max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{\max} (h) - 2,4 (8 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för C_{\max} (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för C_{\min} (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Biotransformation

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Eliminering

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 - 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Begränsade data finns tillgängliga på barn (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Efter en subkutan singeldos av fondaparinux, hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Category B), sänktes det totala (dvs. bundet och obundet) C_{max} och AUC med 22% respektive 39%, jämfört med patienter med normal leverfunktion. De lägre plasmakoncentrationerna av fondaparinux hänfördes till minskad bindning till ATIII, indirekt till de lägre ATIII plasmakoncentrationerna hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket resulterar i ökat renalt clearance för fondaparinux. Följaktligen förväntas koncentrationen av obundet fondaparinux vara oförändrad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, således behövs ingen dosjustering baserat på farmakokinetiken.

Fondaparinux farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp klorbutylelastomer.

Arixtra 10 mg/0,8 ml finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor. Det finns två typer av sprutor:

- spruta med en lilafärgad kolvstång och ett automatiskt säkerhetssystem
- spruta med lilafärgad kolvstång och ett manuellt säkerhetssystem

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Arixtra förfyllda sprutor har försetts med ett automatiskt säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar. Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002

Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS FRISPLÄPPANDE

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom {xx} månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom den tid som <överenskommits med> <beslutats av> CHMP.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNER

En förfylld spruta (0,3 ml) innehåller 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Nålskyddet innehåller latex. Kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/206/005 – 2 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/006 – 7 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/007 – 10 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/008 – 20 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem

EU/1/02/206/024- 2 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/025- 10 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/026- 20 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

arixtra 1,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE

En förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN OCH RÄCKHÅLL

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Nålskyddet innehåller latex. Kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/206/001 – 2 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/002 – 7 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/003 – 10 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/004 – 20 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem

EU/1/02/206/021- 2 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/022- 10 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/023- 20 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

arixtra 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

SC/IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNER

En förfylld spruta (0,4 ml) innehåller 5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kroppsvikt under 50 kg.

Nålskyddet innehåller latex. Kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/206/009 – 2 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/010 – 7 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/011 – 10 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/018 – 20 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem

EU/1/02/206/027- 2 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/028- 10 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/033- 20 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

arixtra 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvätska
fondaparinux Na

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En förfylld spruta (0,6 ml) innehåller 7,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kroppsvikt mellan 50 och 100 kg.

Nålskyddet innehåller latex. Kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/206/012 – 2 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/013 – 7 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/014 – 10 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/019 – 20 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem

EU/1/02/206/029- 2 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/030- 10 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/034- 20 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

arixtra 7,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNER

En förfylld spruta (0,8 ml) innehåller 10 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med manuellt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kroppsvikt över 100 kg.

Nålskyddet innehåller latex. Kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/206/015 – 2 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/016 – 7 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/017 – 10 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem
EU/1/02/206/020 – 20 förfyllda sprutor, med automatiskt säkerhetssystem

EU/1/02/206/031- 2 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/032- 10 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem
EU/1/02/206/035- 20 förfyllda sprutor, med manuell säkerhetssystem

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

arixtra 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvätska
fondaparinux Na

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren
Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Arixtra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Arixtra
3. Hur du använder Arixtra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Arixtra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Arixtra är och vad det används för

Arixtra är ett läkemedel som hjälper till att förhindra att det bildas blodproppar i blodkärlen (ett antitrombosmedel).

Arixtra innehåller en syntetiskt framställd substans som heter fondaparinuxnatrium. Den förhindrar koagulationsfaktor Xa ”tio-A” från att verka i blodet och förhindrar på så sätt oönskade blodproppar (*tromboser*) att bildas i blodkärlen.

Arixtra används för att:

- förhindra uppkomst av blodproppar i benens eller lungornas vener efter ortopediska operationer (som höft- och knäledsoperation) eller efter bukoperation
- förhindra uppkomst av blodproppar under och kort tid efter en period av nedsatt rörlighet p.g.a. akut sjukdom
- behandla blodproppar i benens ytliga vener (*ytlig ventrombos*).

2. Vad du behöver veta innan du använder Arixtra

Använd inte Arixtra:

- **om du är allergisk** mot fondaparinuxnatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du blöder kraftigt**
- **om du har en bakteriell infektion i hjärtat**
- **om du har en mycket allvarlig njursjukdom.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig. Om det gör det ska du **inte** använda Arixtra.

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Arixtra:

- **om du tidigare har haft komplikationer under behandling med heparin eller heparinliknande läkemedel som orsakat minskat antal blodplättar (heparininducerad trombocytopeni)**
- **om du löper risk att få en okontrollerad blödning** som inkluderar:
 - **magsår**
 - **blödningsrubbnig**
 - nyligen inträffad **hjärnblödning** (*intrakraniell blödning*)
 - **nyligen genomgången operation** i hjärna, ryggrad eller ögon
- **om du har en allvarlig leversjukdom**
- **om du har en njursjukdom**
- **om du är 75 år eller äldre**
- **om du väger mindre än 50 kg.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Barn och ungdomar

Användningen av Arixtra har inte studerats på barn och ungdomar yngre än 17 år.

Andra läkemedel och Arixtra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar även receptfria läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka Arixtras effekt eller påverkas av Arixtra.

Graviditet och amning

Arixtra ska inte ordinerats till gravida kvinnor om det inte är helt nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med Arixtra. Om du är **gravid**, eller **ammar**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Arixtra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

Sprutan till Arixtra innehåller latex

Sprutans nålskydd innehåller latex som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer känsliga för latex.

→**Tala om för din läkare** om du är allergisk mot latex innan du behandlas med Arixtra.

3. Hur du använder Arixtra

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 2,5 mg en gång per dag som injiceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Om du har en njursjukdom kan dosen minskas till 1,5 mg en gång per dag.

Hur Arixtra ges

- Arixtra ges som en injektion under huden (*subkutant*) i ett hudveck i nedre delen av buken. Sprutan är förfylld med exakt den dos du behöver. Det är olika sprutor för doserna 2,5 mg och 1,5 mg. **En steg-för-steg-instruktion finns på nästa sida.**
- Injicera **inte** Arixtra i en muskel.

Hur länge Arixtra ska användas

Du bör fortsätta behandlingen med Arixtra så länge som läkaren anvisat eftersom Arixtra förhindrar att allvarliga sjukdomstillstånd utvecklas.

Om du injicerat för stor mängd av Arixtra

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd så fort som möjligt eftersom det i så fall föreligger en ökad blödningsrisk.

Om du har glömt att ta Arixtra

- **Ta den glömda dosen så fort du kommer ihåg. Injicera inte dubbla doser för att kompensera för de doser du glömt.**
- **Om du är osäker på vad du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.**

Sluta inte att använda Arixtra utan rådgivning

Om du avbryter behandlingen tidigare än din läkare sagt till dig så finns det risk för att en blodpropp bildas i en ven i ditt ben eller i lungan. **Kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.**

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tillstånd som du behöver se upp med

Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi): Dessa är väldigt sällsynta hos personer (upp till 1 av 10 000) som behandlas med Arixtra. Tecken på detta inkluderar:

- svullnad, ibland i ansiktet eller munnen (*angioödem*), vilket kan ge svårigheter att svälja eller andas
- svimning.

➔ **Kontakta omedelbart läkare om du får dessa symtom. Sluta använda Arixtra.**

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 100 personer** som behandlas med Arixtra

- **blödning** (t ex vid operationsstället, ett befintligt magsår, näsblod, blödande tandkött, blod i urinen, blodiga upphostningar, ögonblödning, blödning i ledspringor, inre blödning i livmodern)
- **lokaliserad ansamling av blod** (i organ/kroppsvävnad)
- **anemi** (minskat antal röda blodkroppar)
- **blåmärken.**

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer** som behandlas med Arixtra

- svullnad (*ödem*)
- illamående, kräkning
- huvudvärk
- smärta
- bröstsmärta
- andnöd
- hudutslag eller klåda
- vätskande sår vid operationsstället
- feber
- minskat eller ökat antal blodplättar (d v s blodkroppar som behövs för att blodet ska levera sig)
- förhöjda leverenzymvärden.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000 personer** som behandlas med Arixtra

- allergiska reaktioner (inklusive klåda, svullnad och hudutslag)
- blödning inne i hjärnan, levern eller buken
- ångest eller förvirring
- svimning eller yrsel, lågt blodtryck
- dåsighet eller trötthet
- rodnad
- hosta
- bensmärta eller magsmärta
- diarré eller förstoppning
- matsmältningsbesvär
- smärta och svullnad vid injektionsstället
- sårinfektion
- förhöjda bilirubinvärden i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- ökning av kväve som inte är bundet till protein
- minskning av kalium i blodet
- smärta runt den övre delen av buken eller halsbränna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Arixtra ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Förvaras under 25°C. Får ej frysas
- Arixtra behöver inte förvaras i kylskåp.

Använd inte detta läkemedel:

- efter utgångsdatumet som anges på etiketten och kartongen
- om du ser några partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad
- om du ser att sprutan är skadad
- om du har öppnat en spruta men inte avser att använda den direkt.

Kassering av sprutor:

Läkemedel och sprutor ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 1,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,3 ml injektionsvätska.
- Övriga innehållsämnena är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor samt saltsyra och/eller natriumhydroxid för justering av pH (se avsnitt 2).

Arixtra innehåller inga animaliska produkter.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Arixtra är en klar och färglös injektionsvätska som levereras i förfyllda engångssprutor försedda med ett säkerhetssystem som hjälper till att förhindra skador, till följd av nålstick, efter användning. Arixtra

finns i förpackningar om 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatrijs Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrijs SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrijs Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Typer av säkerhetssprutor

Det finns två typer av säkerhetssprutor som används för Arixtra, dessa är utformade för att skydda dig från nålstickskador i samband med injektion. Den ena sprutan har ett **automatiskt** säkerhetssystem och den andra har ett **manuellt** säkerhetssystem.

Delar på sprutan:

- ① Nålskydd
- ② Kolvstång
- ③ Fingergrepp
- ④ Skyddshölje

Bild 1. Spruta med **automatiskt** säkerhetssystem



Spruta med **manuellt** säkerhetssystem

Bild 2. Spruta med **manuellt** säkerhetssystem

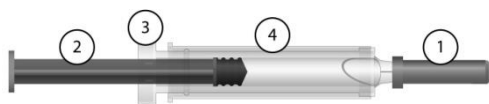
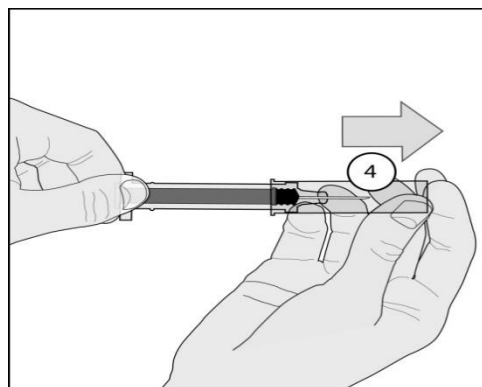


Bild 3. Spruta med **manuellt** säkerhetssystem, här visas hur man drar skyddshöljet över nålen **EFTER ANVÄNDNING.**



STEG-FÖR-STEG-INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING AV ARIXTRA

Användaranvisning

Dessa instruktioner gäller för båda typerna av sprutor (automatiskt och manuellt säkerhetssystem). Där instruktionerna för en spruta skiljer sig är detta tydligt angett.

1. **Tvätta händerna noga** med tvål och vatten. Handdukstorka.
2. **Ta sprutan ur kartongen och kontrollera att:**
 - utgångsdatumet inte har passerats
 - lösningen är klar och färglös och inte innehåller några partiklar
 - att sprutan inte är skadad eller har varit öppnad

3. Sitt eller ligg ner i en bekväm ställning. Välj ut ett ställe på nedre delen av buken (magen), minst 5 cm från naveln (bild A).

Injicera växelvis i nedre bukområdets **högra och vänstra sida** vid injektionstillfällena. Detta hjälper till att minska obehag vid injektionsstället.

Om det inte är möjligt att injicera i nedre bukområdet, rådfråga din sköterska eller läkare för att få anvisningar.

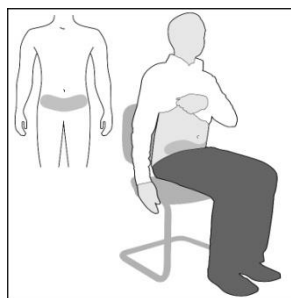


Bild A

4. Rengör injektionsstället med en spritsvabb.

5. Avlägsna nålskyddet genom att först vrida det (bild B1) och sedan dra av det, i en linje rakt ut från sprutan (bild B2).

Kassera nålskyddet.

Viktigt att observera

- **Vidrör inte nålen** och undvik att den kommer i kontakt med någon annan yta innan injektionen.
- Det är normalt att se en liten luftbubbla i sprutan. **Försök inte att avlägsna denna luftbubbla innan injektionen ges** - du kan förlora lite av läkemedlet om du gör det.

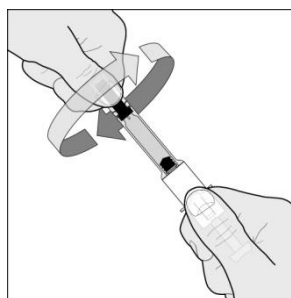


Bild B1

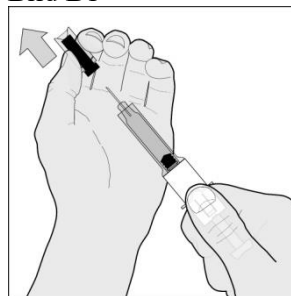


Bild B2

6. Nyp försiktigt tag i den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll kvar hudvecket mellan tummen och pekfingret under hela injektionen (bild C).

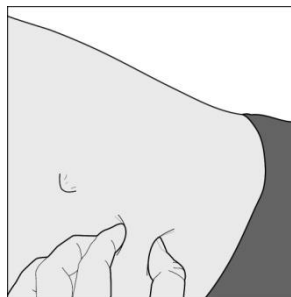


Bild C

7. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålen vinkelrätt i hudvecket (bild D).

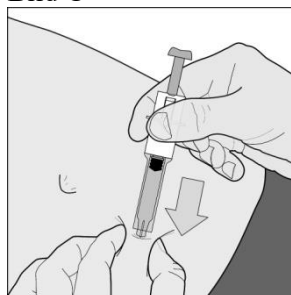


Bild D

8. Injicera HELA innehållet i sprutan genom att trycka ned kolvstången så långt det går (bild E).

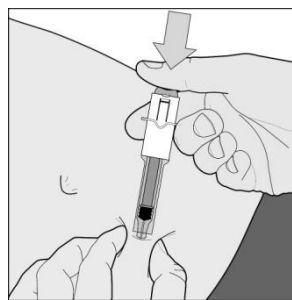


Bild E

Spruta med automatiskt system

9. Släpp kolvstången. Nålen kommer då automatiskt att dras ut ur huden och tillbaka in i ett skyddshölje. Den är därefter permanent låst (bild F).

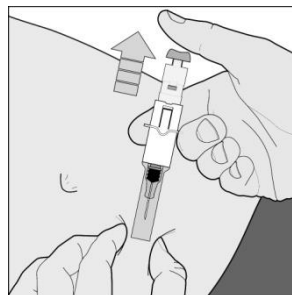


Bild F

Spruta med manuellt system

9. Efter injektionen, håll sprutan i ena handen genom att greppa runt skyddshöljet, använd den andra handen för att hålla fingergreppet och dra det bestämt bakåt. Detta låser upp höljet. Dra höljet över sprutan tills det låser sig i läget över nålen. Det här visas på bild 3 i början av dessa instruktioner.

Släng inte den använda sprutan bland hushållsavfall. Kassera den enligt instruktioner från din läkare eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till användaren
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

- 1. Vad Arixtra är och vad det används för**
- 2. Vad du behöver veta innan du använder Arixtra**
- 3. Hur du använder Arixtra**
- 4. Eventuella biverkningar**
- 5. Hur Arixtra ska förvaras**
- 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

1. Vad Arixtra är och vad det används för

Arixtra är ett läkemedel som hjälper till att förhindra att det bildas blodproppar i blodkärlen (ett antitrombosmedel).

Arixtra innehåller en syntetiskt framställd substans som heter fondaparinuxnatrium. Den förhindrar koagulationsfaktor Xa ”tio-A” från att verka i blodet och förhindrar på så sätt oönskade blodproppar (*tromboser*) att bildas i blodkärlen.

Arixtra används för att:

- förhindra uppkomst av blodproppar i benens eller lungornas vener efter ortopediska operationer som höft- och knäledsoperation eller efter bukoperation
- förhindra uppkomst av blodproppar under och kort tid efter en period av nedsatt rörlighet p g a akut sjukdom
- behandla vissa typer av hjärtattacker och svår kärlkramp (bröstsmärta som orsakas av förträngning av artärerna i hjärtat)
- behandla blodproppar i benens ytliga vener (*ytlig ventrombos*).

2. Vad du behöver veta innan du använder Arixtra

Använd inte Arixtra:

- **om du är allergisk** mot fondaparinuxnatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du blöder kraftigt**
- **om du har en bakteriell infektion i hjärtat**
- **om du har en mycket allvarlig njursjukdom.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig. Om det gör det ska du **inte** använda Arixtra.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Arixtra:

- **om du tidigare har haft komplikationer under behandling med heparin eller heparinliknande läkemedel som orsakat minskat antal blodplättar (heparininducerad trombocytopeni)**
- **om du löper risk att få en okontrollerad blödning** som inkluderar:
 - **magsår**
 - **blödningsrubbnig**
 - nyligen inträffad **hjärnblödning** (*intrakraniell blödning*)
 - **nyligen genomgången operation** i hjärna, ryggrad eller ögon
- **om du har en allvarlig leversjukdom**
- **om du har en njursjukdom**
- **om du är 75 år eller äldre**
- **om du väger mindre än 50 kg.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Barn och ungdomar

Användning av Arixtra har inte studerats på barn och ungdomar yngre än 17 år.

Andra läkemedel och Arixtra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar även receptfria läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka Arixtras effekt eller påverkas av Arixtra.

Graviditet och amning

Arixtra ska inte ordinerats till gravida kvinnor om det inte är helt nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med Arixtra. Om du är **gravid** eller **ammar**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Arixtra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

Sprutan till Arixtra kan innehålla latex

Sprutans nålskydd kan innehålla latex som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer känsliga för latex.

→**Tala om för din läkare** om du är allergisk mot latex innan du behandlas med Arixtra.

3. Hur du använder Arixtra

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 2,5 mg en gång per dag som injiceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Om du har en njursjukdom kan dosen minskas till 1,5 mg en gång per dag.

Hur Arixtra ges

- Arixtra ges som en injektion under huden (*subkutant*) i ett hudveck i nedre delen av buken. Sprutan är förfylld med exakt den dos du behöver. Det är olika sprutor för doserna 2,5 mg och 1,5 mg. **En steg för steg-instruktion finns på nästa sida.** Vid behandling av vissa typer av hjärtattacker kan sjukvårdspersonalen ge den första dosen direkt in i en ven (*intravenöst*).
- Injicera **inte** Arixtra i en muskel.

Hur länge Arixtra ska användas

Du bör fortsätta behandlingen med Arixtra så länge som läkaren anvisat eftersom Arixtra förhindrar att allvarliga sjukdomstillstånd utvecklas.

Om du injicerat för stor mängd av Arixtra

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd så fort som möjligt eftersom det i så fall föreligger en ökad blödningsrisk.

Om du har glömt att ta Arixtra

- **Ta den glömda dosen så fort du kommer ihåg. Injicera inte dubbla doser för att kompensera för de doser du glömt.**
- **Om du är osäker på vad du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.**

Sluta inte att använda Arixtra utan rådgivning

Om du avbryter behandlingen tidigare än din läkare sagt till dig så finns det risk för att en blodpropp bildas i en ven i ditt ben eller i lungan. **Kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.**

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tillsånd som du behöver se upp med

Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi): Dessa är väldigt sällsynta hos personer (upp till 1 av 10 000) som behandlas med Arixtra. Tecken på detta inkluderar:

- svullnad, ibland i ansiktet eller munnen (*angioödem*), vilket kan ge svårigheter att svälja eller andas
 - svimning.
- ➔ **Kontakta omedelbart läkare om du får dessa symtom. Sluta använda Arixtra.**

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 100 personer** som behandlas med Arixtra.

- **blödning** (t ex vid operationsstället, ett befintligt magsår, näsblod, blödande tandkött, blod i urinen, blodiga upphostningar, ögonblödning, blödning i ledspringor, inre blödning i livmodern)
- **lokaliserad ansamling av blod** (i organ/kroppsvävnad)
- **anemi** (minskat antal röda blodkroppar)
- **blåmärken.**

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer** som behandlas med Arixtra.

- svullnad (*ödem*)
- illamående, kräkning
- huvudvärk
- smärta
- bröstsmärta
- andnöd
- hudutslag eller klåda
- vätskande sår vid operationsstället
- feber
- minskat eller ökat antal blodplättar (blodkroppar som behövs för att blodet ska levera sig)
- förhöjda leverenzymvärden.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000 personer** som behandlas med Arixtra.

- allergiska reaktioner (inklusive klåda, svullnad, hudutslag)
- blödning inne i hjärnan, levern eller buken
- ångest eller förvirring
- svimning eller yrsel, lågt blodtryck
- dåsighet eller trötthet
- rodnad
- hosta
- bensmärta eller magsmärta
- diarré eller förstoppning
- matsmältningsbesvär
- smärta och svullnad vid injektionsstället
- sårinfektion
- förhöjda bilirubinvärden i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- ökning av kväve som inte är bundet till protein
- minskning av kalium i blodet
- smärta runt den övre delen av buken eller halsbränna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Arixtra ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Förvaras under 25°C. Får ej frysas
- Arixtra behöver inte förvaras i kylskåp.

Använd inte detta läkemedel:

- efter utgångsdatumet som anges på etiketten och kartongen
- om du ser några partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad
- om du ser att sprutan är skadad
- om du har öppnat en spruta men inte använder den direkt.

Kassering av sprutor:

Läkemedel och sprutor ska **inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 2,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,5 ml injektionsvätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor samt saltsyra och/eller natriumhydroxid för justering av pH (se avsnitt 2).

Arixtra innehåller inga animaliska produkter.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Arixtra är en klar och färglös injektionsvätska som levereras i förfyllda engångssprutor försedda med ett säkerhetssystem som hjälper till att förhindra skador, till följd av nålstick, efter användning. Arixtra finns i förpackningar om 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

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

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Typer av säkerhetsprutor

Det finns två typer av säkerhetsprutor som används för Arixtra, dessa är utformade för att skydda dig från nålsticksskador i samband med injektion. Den ena sprutan har ett **automatiskt** säkerhetssystem och den andra har ett **manuellt** säkerhetssystem.

Delar på sprutan:

- ① Nålskydd
- ② Kolvstång
- ③ Fingergrepp
- ④ Skyddshölje

Bild 1. Spruta med **automatiskt** säkerhetssystem



Spruta med **manuellt** säkerhetssystem

Bild 2. Spruta med **manuellt** säkerhetssystem

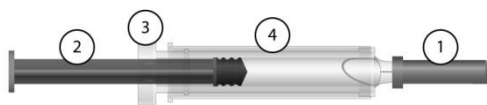
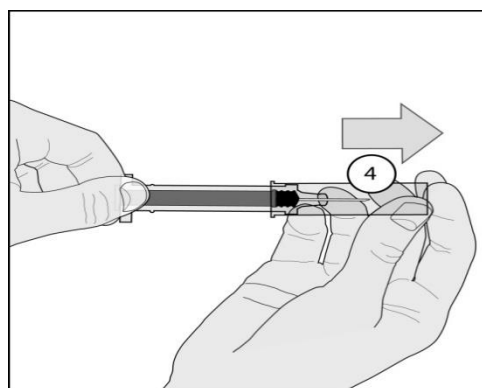


Bild 3. Spruta med **manuellt** säkerhetssystem, här visas hur man drar skyddshöljet över nålen **EFTER ANVÄNDNING.**



STEG-FÖR-STEG-INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING AV ARIXTRA

Användaranvisning

Dessa instruktioner gäller för båda typerna av sprutor (automatiskt och manuellt säkerhetssystem). Där instruktionerna för en spruta skiljer sig är detta tydligt angett.

1. **Tvätta händerna nog** med tvål och vatten. Handdukstorka.
2. **Ta sprutan ur kartongen och kontrollera att:**
 - utgångsdatumet inte har passerats
 - lösningen är klar och färglös och inte innehåller några partiklar
 - att sprutan inte är skadad eller har varit öppnad

3. Sitt eller ligg ner i en bekväm ställning.

Välj ut ett ställe på nedre delen av buken (magen), minst 5 cm från naveln (bild A).

Injicera växelvis i nedre bukområdets **högra och vänstra sida** vid injektionstillfällena. Detta hjälper till att minska obehag vid injektionsstället.

Om det inte är möjligt att injicera i nedre bukområdet, rådfråga din sköterska eller läkare för att få anvisningar.

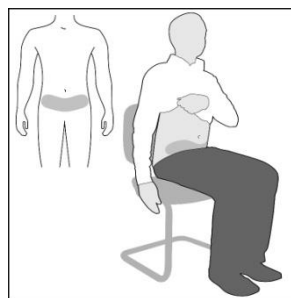


Bild A

4. Rengör injektionsstället med en spritsvabb.

5. Avlägsna nålskyddet genom att först vrida det (bild B1) och sedan dra av det, i en linje rakt ut från sprutan (bild B2).

Kassera nålskyddet.

Viktigt att observera

- **Vidror inte nålen** och undvik att den kommer i kontakt med någon annan yta innan injektionen.
- Det är normalt att se en liten luftbubbla i sprutan. **Försök inte att avlägsna denna luftbubbla innan injektionen ges** - du kan förlora lite av läkemedlet om du gör det.

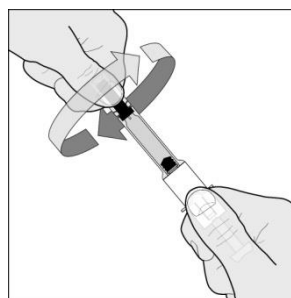


Bild B1

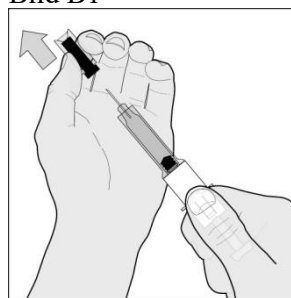


Bild B2

6. Nyp försiktigt tag i den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll kvar hudvecket mellan tummen och pekfingeret under hela injektionen (bild C).

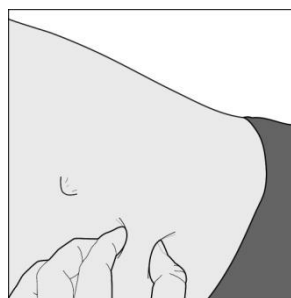


Bild C

7. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålen vinkelrätt i hudvecket (bild D).

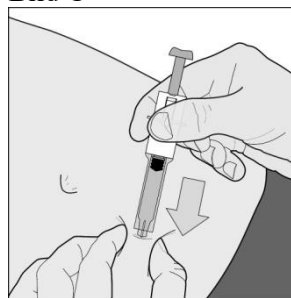


Bild D

8. Injicera HELA innehållet i sprutan genom att trycka ned kolvstången så långt det går (bild E).

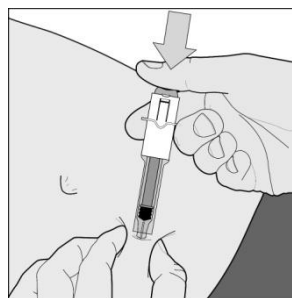


Bild E

Spruta med automatiskt system

9. Släpp kolvstången. Nålen kommer då automatiskt att dras ut ur huden och tillbaka in i ett skyddshölje. Den är därefter permanent låst (bild F).

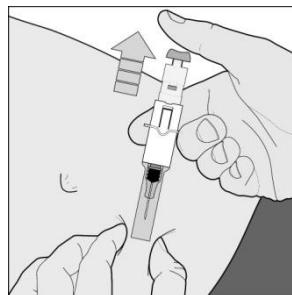


Bild F

Spruta med manuellt system

9. Efter injektionen, håll sprutan i ena handen genom att greppa runt skyddshöljet, använd den andra handen för att hålla fingergreppet och dra det bestämt bakåt. Detta låser upp höljet. Dra höljet över sprutan tills det låser sig i läget över nålen. Det här visas på bild 3 i början av dessa instruktioner.

Släng inte den använda sprutan bland hushållsavfall. Kassera den enligt instruktioner från din läkare eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till användaren
Arixtra 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning
Arixtra 10 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. **Vad Arixtra är och vad används det för**
2. **Vad du behöver veta innan du använder Arixtra**
3. **Hur du använder Arixtra**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur Arixtra ska förvaras**
6. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

1. Vad Arixtra är och vad det används för

Arixtra är ett läkemedel som behandlar eller hjälper till att förhindra att det bildas blodproppar i blodkärlen (ett antitrombosmedel).

Arixtra innehåller en syntetiskt framställd substans som heter fondaparinuxnatrium. Den förhindrar koagulationsfaktor Xa ”tio-A” från att verka i blodet och förhindrar på så sätt oönskade blodproppar (*tromboser*) att bildas i blodkärlen.

Arixtra används för att behandla vuxna med en blodpropp i blodkärlen i benen (*djup ventrombos*) och/eller lungorna (*lungemboli*).

2. Vad du behöver veta innan du använder Arixtra

Använd inte Arixtra:

- **om du är allergisk** mot fondaparinuxnatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du blöder kraftigt**
- **om du har en bakteriell infektion i hjärtat**
- **om du har en allvarlig njursjukdom.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig. Om det gör det ska du **inte** använda Arixtra.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Arixtra:

- **om du tidigare har haft komplikationer under behandling med heparin eller heparinliknande läkemedel som orsakat minskat antal blodplättar (heparininducerad trombocytopeni)**
- **om du löper risk att få en okontrollerad blödning** som inkluderar:
 - **magsår**
 - **blödningsrubbnig**

- nyligen **inträffad hjärnblödning** (*intrakraniell blödning*)
 - nyligen **genomgången operation** i hjärna, ryggrad eller ögon
 - **om du har en allvarlig leversjukdom**
 - **om du har nedsatt njurfunktion**
 - **om du är 75 år eller äldre**
- **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Barn och ungdomar

Användning av Arixtra har inte studerats på barn och ungdomar yngre än 17 år.

Andra läkemedel och Arixtra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar även receptfria läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka Arixtras effekt eller påverkas av Arixtra.

Graviditet och amning

Arixtra ska inte ordinerats till gravida kvinnor om det inte är helt nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med Arixtra. Om du är **gravid**, eller **ammor**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Arixtra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

Sprutan till Arixtra innehåller latex

Sprutans nålskydd innehåller latex som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer känsliga för latex.

→ **Tala om för din läkare** om du är allergisk mot latex innan du behandlas med Arixtra.

3. Hur du använder Arixtra

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din vikt	Vanlig dos
Under 50 kg	5 mg en gång per dag
Mellan 50 kg och 100 kg	7,5 mg en gång per dag
Över 100 kg	10 mg en gång per dag. Denna dos kan sänkas till 7,5 mg en gång per dag om du har måttligt nedsatt njurfunktion.

Du bör injicera vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Hur Arixtra ges

- Arixtra ges som en injektion under huden (*subkutant*) i ett hudveck i nedre delen av buken. Sprutan är förfylld med exakt den dos du behöver. Det är olika sprutor för doserna 5 mg, 7,5 mg och 10 mg. **En steg-för-steg-instruktion finns på nästa sida.**
- Injicera **inte** Arixtra i en muskel.

Hur länge Arixtra ska användas

Du bör fortsätta behandlingen med Arixtra så länge som läkaren anvisat eftersom Arixtra förhindrar att allvarliga sjukdomstillstånd utvecklas.

Om du injicerat för stor mängd av Arixtra

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd så fort som möjligt eftersom det i så fall föreligger en ökad blödningsrisk.

Om du har glömt att ta Arixtra

- Ta den glömda dosen så fort du kommer ihåg. Injicera inte dubbla doser för att kompensera för de doser du glömt.
- Om du är osäker på vad du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Sluta inte att använda Arixtra utan rådgivning

Om du avbryter behandlingen tidigare än din läkare sagt till dig så finns det risk för att din blodpropp inte blir fullständigt behandlad eller att en ny blodpropp bildas i en ven i ditt ben eller i lungan.

Kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tillsånd som du behöver se upp med

Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi): Dessa är väldigt sällsynta hos personer (upp till 1 av 10 000) som behandlas med Arixtra. Tecken på detta inkluderar:

- svullnad, ibland i ansiktet eller munnen (*angioödem*), vilket kan ge svårigheter att svälja eller andas
- svimning.

➔ **Kontakta omedelbart läkare** om du får dessa symtom. **Sluta använda Arixtra.**

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 100 personer** som behandlas med Arixtra

- **blödning** (t.ex. vid operationsstället, ett befintligt magsår, näsblod, blödande tandkött, blod i urinen, blodiga upphostningar, ögonblödning, blödning i ledspringor, inre blödning i livmodern)
- **lokaliserad ansamling av blod** (i organ/kroppsvävnad)
- **anemi** (minskat antal röda blodkroppar)
- **blåmärken.**

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **färre än 1 av 100 personer** som behandlas med Arixtra

- svullnad (*ödem*)
- huvudvärk
- smärta
- bröstsmärta
- andnöd
- hudutslag eller klåda
- vätskande sår vid operationsstället
- feber
- illamående, kräkning
- minskat eller ökat antal blodplättar (d.v.s. blodkroppar som behövs för att blodet ska levera sig)
- förhöjda leverenzymvärden.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **färre än 1 av 1 000 personer** som behandlas med Arixtra

- allergiska reaktioner (inklusive klåda, svullnad, hudutslag)
- blödning inne i hjärnan, levern eller buken
- ångest eller förvirring
- svimning eller yrsel, lågt blodtryck

- dåsig het eller trötthet
- rodnad
- hosta
- smärta och svullnad vid injektionsstället
- sårinfektion
- ökning av kväve som inte är bundet till protein.
- bensmärta eller magsmärta
- matsmältningsbesvär
- diarré eller förstoppning
- förhöjda bilirubinvärden i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- minskning av kalium i blodet
- smärta runt den övre delen av buken eller halsbränna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Arixtra ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras under 25°C. Får ej frysas.
- Arixtra behöver inte förvaras i kylskåp.

Använd inte detta läkemedel:

- efter utgångsdatumet som anges på etiketten och kartongen
- om du ser några partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad
- om du ser att sprutan är skadad
- om du har öppnat en spruta men inte avser att använda den direkt.

Kassering av sprutor:

Läkemedel och sprutor ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är:

- 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvätska
- 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvätska
- 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvätska

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor samt saltsyra och/eller natriumhydroxid för justering av pH (se avsnitt 2).

Arixtra innehåller inga animaliska produkter.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Arixtra är en klar och färglös till svagt guldfärgad injektionsvätska som tillhandahålls i förfyllda sprutor försedda med ett säkerhetssystem som hjälper till att förhindra skador, till följd av nålstick, efter användning.

Arixtra finns i förpackningar om 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mera om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Viatrijs Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrijs SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrijs Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Typer av säkerhetsprutor

Det finns två typer av säkerhetsprutor som används för Arixtra, dessa är utformade för att skydda dig från nålsticksskador i samband med injektion. Den ena sprutan har ett **automatiskt** säkerhetssystem och den andra har ett **manuellt** säkerhetssystem.

Delar på sprutan:

- ① Nålskydd
- ② Kolvstång
- ③ Fingergrepp
- ④ Skyddshölje

Bild 1. Spruta med **automatiskt** säkerhetssystem



Spruta med **manuellt** säkerhetssystem

Bild 2. Spruta med **manuellt** säkerhetssystem

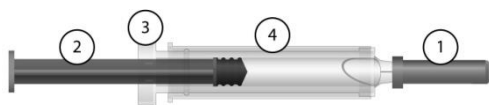
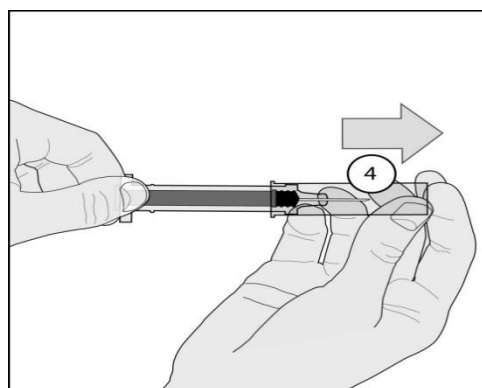


Bild 3. Spruta med **manuellt** säkerhetssystem, här visas hur man drar skyddshöljet över nålen **EFTER ANVÄNDNING.**



STEG-FÖR-STEG-INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING AV ARIXTRA

Användaranvisning

Dessa instruktioner gäller för båda typerna av sprutor (automatiskt och manuellt säkerhetssystem). Där instruktionerna för en spruta skiljer sig är detta tydligt angett.

1. **Tvätta händerna noga** med tvål och vatten. Handdukstorka.
2. **Ta sprutan ur kartongen och kontrollera att:**
 - utgångsdatumet inte har passerats
 - lösningen är klar och färglös till svagt gul och inte innehåller några partiklar
 - att sprutan inte är skadad eller har varit öppnad

3. Sitt eller ligg ner i en bekväm ställning. Välj ut ett ställe på nedre delen av buken (magen), minst 5 cm från naveln (bild A). **Injicera växelvis** i nedre bukområdets **högra och vänstra sida** vid injektionstillfällena. Detta hjälper till att minska obehag vid injektionsstället.

Om det inte är möjligt att injicera i nedre bukområdet, rådfråga din sköterska eller läkare för att få anvisningar.

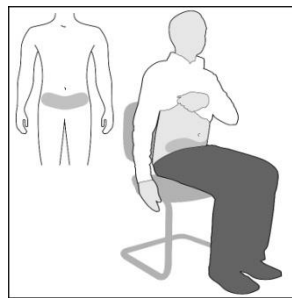


Bild A

4. Rengör injektionsstället med en spritsvabb.

5. Avlägsna nålskyddet genom att först vrida det (bild B1) och sedan dra av det, i en linje rakt ut från sprutan. (bild B2). **Kassera nålskyddet.**

Viktigt att observera

- **Vidrör inte nålen** och undvik att den kommer i kontakt med någon annan yta innan injektionen.
- Det är normalt att se en liten luftbubbla i sprutan. **Försök inte att avlägsna denna luftbubbla innan injektionen ges,-** du kan förlora lite av läkemedlet om du gör det.

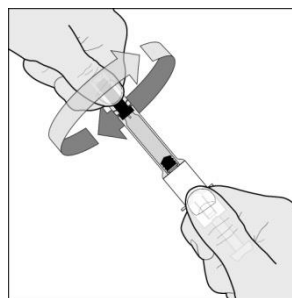


Bild B1

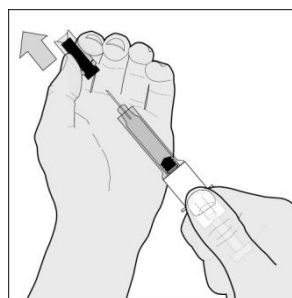


Bild B2

6. Nyp försiktigt tag i den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll kvar hudvecket mellan tummen och pekfingret under hela injektionen (bild C).

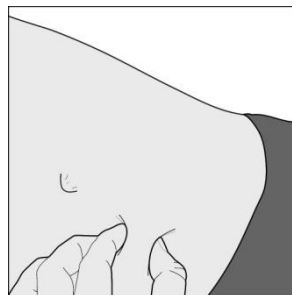


Bild C

7. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålen vinkelrätt i hudvecket (bild D).

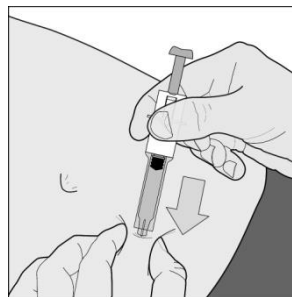


Bild D

8. Injicera HELA innehållet i sprutan genom att trycka ned kolvstången så långt det går (bild E).

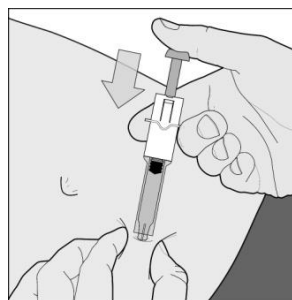


Bild E

Spruta med automatiskt system

9. Släpp kolvstången. Nålen kommer då automatiskt att dras ut ur huden och tillbaka in i ett skyddshölje. Den är därefter permanent låst (bild F).

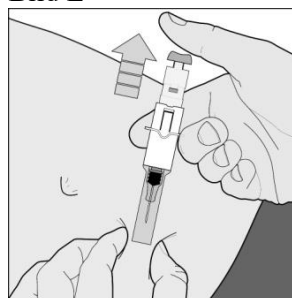


Bild F

Spruta med manuellt system

9. Efter injektionen håll sprutan i ena handen genom att greppa runt skyddshöljet, använd den andra handen för att hålla fingergreppet och dra det bestämt bakåt. Detta låser upp höljet. Dra höljet över sprutan tills det låser sig i läget över nålen. Det här visas på bild 3 i början av dessa instruktioner.

Släng inte den använda sprutan i hushållsavfall. Kassera den enligt instruktioner från din läkare eller apotekspersonal.