

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARİXTRA® 2,5 mg/0,5 ml Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

0,5 ml içinde:

Fondaparinuks sodyum 2,5 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 4,2 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Subkutan ve intravenöz kullanım için berrak ve renksiz enjeksiyonluk çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kalça kırığı, majör diz ameliyatı ya da kalça protezi ameliyatı gibi majör ortopedik cerrahi işlem geçiren yetişkinlerde Venöz Tromboembolik Olayların (VTE) önlenmesinde

Abdominal kanser ameliyatına giren hastalar gibi, abdominal cerrahide derin ven trombozu (DVT) riski yüksek yetişkinlerde VTE'nin önlenmesinde (bkz. Bölüm 5.1)

VTE açısından yüksek risk altında olduğu düşünülen ve kalp yetmezliği ve/veya akut solunum bozuklukları gibi akut hastalıklar ve/veya akut enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık nedeniyle immobilize olan yetişkin medikal hastalarda VTE'nin önlenmesinde.

Kararsız anjina ya da ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsünün (UA/NSTEMI) tedavisinde acil invazif girişim (<120 dk) endikasyonu olmayan yetişkinlerde (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1).

ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI) yetişkinlerde trombolitik tedavi ya da önceden reperfüzyon tedavisinin hiçbir formunu almamış yetişkinlerde

Alt ekstremitelerde derin ven trombozunun eşlik etmediği akut semptomatik spontan yüzeysel ven trombozu görülen yetişkinlerin tedavisinde (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ortopedik ve abdominal cerrahi hastaları

Önerilen ARİXTRA® dozu, postoperatif olarak subkutan enjeksiyonla günde bir kez uygulanan 2,5 mg'dır.

İlk doz, cerrahi girişimin sonlanmasını takiben 6 saatten daha erken verilmemelidir ve ilaç mutlaka hemostazın sağlanmasını takiben uygulanmalıdır.

Tedaviye ameliyat sonrası, venöz tromboemboli riski ortadan kalkıncaya ve genellikle hasta ayağa kalkıp yürüyebilir hale gelene kadar en az 5-9 gün devam edilmelidir. Deneyimler VTE

riskinin, kalça kırığı cerrahisinden 9 gün sonra hala devam ettiğini göstermiştir. Bu hastalarda, ek olarak 24 güne kadar ARİXTRA® ile uzatılmış profilaksi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Bireysel risk değerlendirmesine göre tromboembolik komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olan medikal hastalarda

Önerilen fondaparinuks dozu günde bir defa subkutan enjeksiyonla uygulanan 2,5 mg'dir. Medikal hastalarda klinik olarak 6-14 günlük bir tedavi süresi incelenmiştir (bkz. Bölüm 5.1.).

Kararsız anjina/ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (UA/NSTEMI) tedavisi

Önerilen ARİXTRA® dozu, subkutan enjeksiyonla günde bir kez uygulanan 2,5 mg'dir. Tedavi, tanı konduktan sonra mümkün olduğunca çabuk başlatılmalı ve 8 gün kadar ya da hasta taburcu olana kadar devam ettirilmelidir.

Hastaya ARİXTRA® kullanımı sırasında perkütan koroner girişim (PCI) uygulanacak ise PCI sırasında standart uygulamaya göre heparin (unfraksiyone heparin (UFH)), son ARİXTRA® dozunun uygulanmasından sonra geçen zaman dahil, kanama gelişme riski göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kılıf çekilmesi tamamlandıktan sonra subkutan ARİXTRA® tedavisine tekrar ne zaman başlanacağı, klinik karara bağlıdır. UA/NSTEMI klinik çalışmasında ARİXTRA® tedavisine kılıf çekilmesi tamamlandıktan sonra, 2 saat geçmeden tekrar başlanmamıştır.

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI) tedavisi

Önerilen ARİXTRA® dozu günde bir kez 2,5 mg'dir. İlk ARİXTRA® dozu intarvenöz yolla, daha sonraki dozlar subkutan yolla uygulanır. Tedavi, tanı konduktan sonra mümkün olduğunca çabuk başlatılmalı ve 8 gün kadar ya da hasta taburcu olana kadar devam ettirilmelidir.

Hastaya ARİXTRA® kullanımı sırasında PCI uygulanacak ise PCI sırasında standart uygulamaya göre unfraksiyone heparin (UFH), son ARİXTRA® dozunun uygulanmasından sonra geçen zaman dahil, kanama gelişme riski göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kılıf çekilmesi tamamlandıktan sonra subkutan ARİXTRA® tedavisine tekrar ne zaman başlanacağı, klinik karara bağlıdır. STEMI klinik çalışmasında ARİXTRA® tedavisine kılıf çekilmesi tamamlanmasını takiben 3 saat geçmeden tekrar başlanmamıştır.

Koroner arter bypass grefti (CABG) yapılacak hastalar

Koroner arter bypass grefti (CABG) yapılacak STEMI veya UA/NSTEMI hastalarında mümkünse ameliyattan önceki 24 saat içinde ARİXTRA® verilmemelidir. Ameliyattan 48 saat sonra ARİXTRA®'ya tekrar başlanabilir.

Yüzeyel ven trombozunun tedavisi

Önerilen fondaparinuks dozu günde bir defa subkutan enjeksiyonla uygulanan 2,5 mg'dir. Fondaparinuks 2,5 mg tedavisi için uygun olan hastalarda alt ekstremitelerde ultrason incelemesi veya başka bir objektif yöntemle belgelenmiş en az 5 cm uzunluğunda akut, semptomatik, izole, spontan yüzeyel ven trombozu bulunmalıdır. Tanı konmasını ve eşzamanlı DVT veya safeno-femoral bileşkenin 3 cm yakınında yüzeyel ven trombozu varlığının dışlanması takiben tedavi mümkün olan en kısa süre içinde başlatılmalıdır. Tedavi en az 30 gün süresince ve tromboembolik komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olan hastalarda en fazla 45 gün süresince devam ettirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Hastaların kendi kendine enjeksiyon yapmak konusunda istekli ve yeterli olduğunun düşünülmesi durumunda hastalara bu yönde öneride bulunulabilir. Doktorlar kendi kendine enjeksiyon konusunda açık talimatlar vermelidir.

Cerrahi veya başka bir invazif prosedürün uygulanacak olan hastalar

Cerrahi veya başka bir invazif prosedürün uygulanacak olduğu yüzeyel ven trombozu hastalarında mümkün olduğunda fondaparinuks operasyondan önceki 24 saat içinde

uygulanmamalıdır. Fondaparinuks, hemostaz sağlanmış olması koşuluyla, operasyondan en az 6 saat sonra yeniden başlatılabilir.

Uygulama şekli:

- Subkutan uygulama

ARİXTRA®, hasta yatar pozisyondayken derin subkutan enjeksiyonla uygulanır. Subkutan enjeksiyon için sağ ve sol anterolateral ile sağ ve sol posterolateral karın duvarları dönüşümlü kullanılmalıdır. Kullanıma hazır enjektör ile uygulama yapılırken tıbbi ürünün kaybını önlemek için enjeksiyondan önce enjektörün içinde bulunan hava kabarcığı dışarı çıkarılmamalıdır. İğne, başparmak ve işaret parmağı arasında tutulan deri boğumuna dikey olarak tümüyle batırılmalıdır. Deri boğumunun tutulması enjeksiyon boyunca sürdürülmelidir.

- İntravenöz uygulama (STEMI hastalarında sadece ilk doz)

İntravenöz uygulama, mevcut bir intravenöz yolla doğrudan veya küçük hacimli (25 veya 50 ml'lik) % 0,9'luk serum fizyolojik seti kullanılarak yapılmalıdır. Tıbbi ürün kaybını önlemek amacıyla, kullanıma hazır enjektörün içindeki hava kabarcığını enjeksiyon öncesinde dışarı çıkarmayınız. Tıbbi ürünün tamamının verildiğinden emin olmak için enjeksiyon tamamlandıktan sonra infüzyon kateteri serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Uygulama küçük hacimli serum fizyolojik seti ile yapılacaksa, infüzyon 1-2 dakikalık sürede yapılmalıdır.

Kullanıma ve imhaya ilişkin ilave talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Cerrahiye takiben VTE'nin önlenmesi

Cerrahi operasyona giren hastalar söz konusu olduğunda ≥ 75 yaşındaki ve/veya vücut ağırlığı < 50 kg olan ve/veya 20 ila 50 ml/dak arasında değişen kreatinin klirensiyle böbrek yetersizliği bulunan hastalarda ilk fondaparinuks enjeksiyonunun zamanlamasına katı şekilde uyulması gerekir.

İlk fondaparinuks uygulaması cerrahi kapatmayı takiben 6 saat geçmeden önce yapılmamalıdır. Hemostaz sağlanmadığı takdirde enjeksiyon yapılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

- *VTE önlenmesi* - 20 ml/dak'dan düşük kreatinin klirensi olan hastalarda fondaparinuks kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3). Kreatinin klirensi 20 ila 50 ml/dak aralığında olan hastalarda doz, günde bir defa uygulanan 1,5 mg'ye düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif düzeyde böbrek yetersizliği bulunan (kreatinin klirensi > 50 ml/dak.) hastalarda herhangi bir doz azaltımı gerekmemektedir.

- *UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi* - ARİXTRA® kreatin klirensi 20 ml/dk'dan az olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Kreatin klirensi 20 ml/dk veya üzerinde olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

- *Yüzeyel ven trombozunun tedavisi* - Fondaparinuks kreatinin klirensi < 20 ml/dak olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4,3). Kreatinin klirensi 20 ila 50 ml/dak aralığında olan hastalarda doz, günde bir defa uygulanan 1,5 mg'ye düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif düzeyde böbrek yetersizliği bulunan (kreatinin klirensi > 50 ml/dak.) hastalarda herhangi bir doz azaltımı gerekmemektedir. 1,5 mg'nin güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

- *VTE'nin Önlenmesi ve UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi* - Hafif veya orta seviyeli karaciğer yetersizliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda araştırma yapılmamış olduğundan, fondaparinuks bu hasta grubunda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

• *Yüzeyel ven trombozunun tedavisi*- Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda fondaparinuxun etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır, dolayısıyla bu hastalarda fondaparinux kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

17 yaşın altındaki hastalarda ARİXTRA®'nın güvenlilik ve etkililik verisi bulunmadığından bu hastalarda kullanılması önerilmez.

Düşük vücut ağırlığı:

• *VTE önlenmesi ve UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi*-Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalar hastalar, artmış kanama riski altındadır Fondaparinuxun eliminasyonu kilo ile birlikte azalır. Fondaparinux bu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz Bölüm 4.4).

• *Yüzeyel ven trombozunun tedavisi* – Vücut ağırlığı 50 kg'nin altında olan hastalarda fondaparinuxun etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır, dolayısıyla bu hastalarda fondaparinux kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Cerrahi operasyona giren hastalar söz konusu olduğunda ≥ 75 yaşındaki ve/veya vücut ağırlığı < 50 kg olan ve/veya 20 ila 50 ml/dak arasında değişen kreatinin klirensiyle böbrek yetersizliği bulunan hastalarda ilk fondaparinux enjeksiyonunun zamanlamasına katı şekilde uyulması gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- ARİXTRA® veya bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Klinik yönden anlamlı aktif kanama.
- Akut bakteriyel endokardit.
- Kreatinin klerensi < 20 ml/dak ile tanımlı şiddetli böbrek yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ARİXTRA® intramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Kanama

ARİXTRA®, konjenital ya da kazanılmış kanama bozuklukları (örn trombosit sayısı $< 50,000/mm^3$), aktif ülseratif gastrointestinal hastalık ve yakın zamanda geçirilmiş intrakranial hemoraji ya da beyin, omurilik ya da göz ameliyatı olan kanama riski artmış hastalarda ve aşağıda tanımlanan özel hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır.

VTE önlenmesi

Kanama riskini artırabilecek ilaçlar ARİXTRA® ile eşzamanlı kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar desirudin, fibrinolitik ilaçlar, GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri, heparin, heparinoidler ya da Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparini (LMWH) içerir. Gerekğinde K vitamini antagonistleri ile bölüm 4.5'teki bilgi doğrultusunda eşzamanlı tedavi uygulanabilir; diğer antitrombosit tıbbi ürünler (asetilsalisilik asit, dipiridamol, sülfpirazon, tiklopidin ya da klopidogrel) ve NSAİ ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Eşzamanlı kullanılması gerektiğinde yakın izlem gerekir.

UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi

Fondaparinux eşzamanlı olarak kanama riskini artıran diğer ilaçlar (GPIIb/IIIa inhibitörleri ya da trombolitikler gibi) kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yüzeyel ven trombozunun tedavisi için

Fondaparinux kanama riskini arttıran başka tıbbi ürünlerle eşzamanlı şekilde tedavi uygulanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

PCI ve kılavuz kateter trombüs riski

STEMI’de, primer PCI geçiren hastalarda, PCI öncesinde ve sırasında fondaparinuks kullanımı önerilmemektedir. Benzer şekilde, acil revaskülarizasyon gerektiren yaşamı tehdit edici durumların görüldüğü UA/NSTEMI hastalarında PCI öncesinde ve sırasında fondaparinuks kullanımı önerilmemektedir. Bunlar dinamik ST sapması, kalp yetmezliği, yaşamı tehdit edici aritmiler veya hemodinamik dengesizlik ile ilişkili refrakter veya rekürren anjina hastalarıdır.

Kılavuz kateter trombüsü riskinin artmış olmasından dolayı, primer dışı PCI uygulanan UA/NSTEMI ve STEMI hastalarında PCI sırasında tek antikoagülan olarak fondaparinuks kullanımı önerilmemektedir (bkz. klinik çalışmalar, bölüm 5.1). Bu nedenle, primer olmayan PCI sırasında standart uygulamaya uygun şekilde ek tedavi olarak UFH kullanılmalıdır (bkz. pozoloji, bölüm 4.2).

Yüzeyel ven trombozu görülen hastalar

Fondaparinuks tedavisi başlatılmadan önce safeno-femoral bileşkenin 3 cm’den daha fazla uzağında yüzeyel ven trombozu varlığı doğrulanmalıdır ve kompresyonlu ultrason veya objektif yöntemlerle eşzamanlı DVT dışlanmalıdır. Eşzamanlı DVT veya safeno-femoral bileşkenin 3 cm yakınında yüzeyel ven trombozu görülen yüzeyel ven trombozu hastalarında 2,5 mg fondaparinuks kullanımına ilişkin veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Şu gruplarda 2,5 mg fondaparinuksun güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır: skleroterapiyi takiben veya bir intravenöz yol komplikasyonu olarak ortaya çıkan yüzeyel ven trombozu görülen hastalar, önceki 3 ay içinde yüzeyel ven trombozu öyküsüne sahip hastalar, önceki 6 ay içinde venöz tromboembolik hastalık öyküsüne sahip olan hastalar veya aktif kanser görülen hastalar (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Spinal / epidural anestezi

Paraliz ile sonuçlanabilecek epidural veya spinal hematoma yol açabilir. Majör ortopedik cerrahi uygulanacak olan hastalarda eşzamanlı fondaparinuks ve spinal/epidural anestezi veya spinal ponksiyon kullanımı ile birlikte uzun süreli veya kalıcı felce yol açabilecek epidural veya spinal hematoma olasılığı dışlanamaz. Seyrek görülen bu olayların gelişme riski, postoperatif indwelling epidural kateter kullanımı veya hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıyla daha yüksek olabilir.

Yaşlı hastalar

Yaşlı popülasyon kanama açısından artmış risk altındadır. Böbrek fonksiyonları genellikle yaşla azaldığı için, bu hastalarda eliminasyon azalır ve ARİXTRA® maruziyeti artabilir. ARİXTRA® yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

Düşük vücut ağırlığı

- *VTE’nin Önlenmesi ve UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi* - Vücut ağırlığı 50 kg’dan az olan hastalar artmış kanama riski altındadır. Vücut ağırlığı azaldıkça, ARİXTRA®’nin eliminasyonu azalır. ARİXTRA® bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).
- *Yüzeyel ven trombozunun tedavisi* - Vücut ağırlığı 50 kg’nin altında olan hastalarda yüzeyel ven trombozu tedavisi için fondaparinuks kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle fondaparinuks bu hastalarda yüzeyel ven trombozu tedavisi için önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek bozukluğu

Fondaparinuks başlıca böbrekler vasıtasıyla vücuttan uzaklaştırılır.

- *VTE Profilaksisi* - Kreatinin klirensi <50 ml/dak olan hastalarda kanama ve VTE riski

artmıştır ve bu hastalara dikkatli şekilde tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2). Kreatinin klirensi 30 ml/dakikanın altında olan hastalarda sınırlı klinik veri mevcuttur.

- *UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi için* - Kreatin klerensi 20-30 ml/dk arasında değişen hastalarda günde bir kez 2,5 mg ARİXTRA® kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlıdır. Bu nedenle hekim tedavinin faydalarının risklerini dengeleyip dengelemediğine karar vermelidir (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli; Farmakokinetik özellikler).
- *Yüzeyel ven trombozunun tedavisi* - Fondaparinuxs kreatinin klirensi <20 ml/dak olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4,3). Kreatinin klirensi 20 ila 50 ml/dak aralığında olan hastalarda doz, günde bir defa uygulanan 1,5 mg'ye düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). 1,5 mg'nin güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Şiddetli karaciğer bozukluğu

- *VTE'nin Önlenmesi ve UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi* – Fondaparinuxs dozunun ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, şiddetli karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda koagülasyon faktörlerinin eksikliğinden kaynaklanan artmış kanama riski nedeniyle, fondaparinuxs kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).
- *Yüzeyel ven trombozunun tedavisi* – Şiddetli karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda yüzeyel ven trombozu tedavisi için fondaparinuxs kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle fondaparinuxs bu hastalarda yüzeyel ven trombozu tedavisi için önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Heparin ile indüklenen trombositopeni

ARİXTRA® HIT öyküsü olan hastalarda ilaç dikkatli kullanılmalıdır. ARİXTRA®'nın HIT tip II hastaları üzerindeki etkililik ve güvenliliği ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır. ARİXTRA® trombosit faktör 4'e bağlanmaz ve heparin ile indüklenen trombositopeni (HIT) tip II hastalarının serumları ile çapraz reaksiyon vermez. Bununla birlikte fondaparinuxs ile tedavi edilen hastalarda seyrek HIT bildirimleri mevcuttur.

Lateks alerjisi

Kullanıma hazır enjektörün iğne koruyucusu, latekse duyarlılığı olan kişilerde ciddi alerjik reaksiyonlara neden olma potansiyeline sahip olan kuru doğal lateks lastik içerebilir.

ARİXTRA®, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fondaparinuxs ve hemoraji riskini artırabilen ilaçlarla eşzamanlı kullanımda kanama riski artar (bkz. Bölüm 4.4).

Oral antikoagülanlar (varfarin), asetilsalisilik asit (trombosit inhibitörü), NSAİ (piroksikam) ve digoksin fondaparinuxsun farmakokinetiğini etkilememiştir. Etkileşim çalışmalarında kullanılmış olan fondaparinuxs dozu (10 mg) mevcut endikasyonlar için önerilen dozdan yüksektir. Fondaparinuxs ne varfarinin Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) aktivitesini, ne asetilsalisilik asit veya piroksikam tedavisi altında kanama zamanını, ne de kararlı durumdaki digoksin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Başka bir antikoagülan tıbbi ürünle takip tedavisi

Heparin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin ile izlem tedavisine başlanırken, genel kural olarak ilk enjeksiyon son fondaparinuxs enjeksiyonundan bir gün sonra yapılmalıdır.

Bir K Vitamini antagonisti ile izlem tedavisi gerektiğinde, fondaparinuks tedavisi hedef INR değerlerine ulaşılan dek devam ettirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek / karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon :

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ARİXTRA® tedavisinin oral kontraseptifler üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

Gebelik dönemi

Fondaparinuksun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fötal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Fondaparinuks açık biçimde gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi

Fondaparinuksun sığanda sütle atıldığı, ancak insanda anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ARİXTRA® tedavisi süresince emzirme tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte çocuk tarafından oral absorpsiyonun gerçekleştirilmesi muhtemel değildir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Fondaparinuksun insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fertilite üzerinde herhangi bir etki ortaya koymamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Fondaparinuksla en yaygın şekilde bildirilen ciddi advers reaksiyonlar kanama komplikasyonları (seyrek intrakraniyal/ intraserebral ve retroperitoneal kanama vakalarını içeren çeşitli durumlar) ve anemidir. Fondaparinuks kanama riskinin artmış olduğu hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

VTE'nin önlenmesine yönelik uygulamada, A advers reaksiyonlar sistem organ sınıflamasına, sıklığına ve endikasyona göre aşağıda sıralanmıştır. Advers reaksiyonlar sıklığına göre şöyle sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor olarak tanımlanmıştır). Bu advers etkiler, endikasyonların cerrahi ya da tıbbi içeriği ile bağlantılı olarak yorumlanmalıdır.

Fondaparinuks 2,5 mg güvenliliği 9 güne kadar alt ekstremitte majör ortopedik cerrahisi uygulanan 3.595 hastada, bir haftalık başlangıç profilaksisi ardından 3 hafta tedavi edilen 327 kalça kırığı ameliyatı geçirmiş hastada, 9 güne kadar tedavi edilen 1.407 abdominal cerrahi hastasında ve 14 güne kadar tedavi edilen tromboembolik komplikasyon riski olan 425 medikal hastada, UA veya NSTEMI ACS tedavisi görmekte olan 10.057 hastada ve STEMI ACS tedavisi görmekte olan 6.036 hastada değerlendirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Post-operatif yara enfeksiyonları.^(A)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, post operatif kanama,^(A)

Yaygın olmayan: Kanama (epistaksis, gastrointestinal, hemoptizi, hematüri, hematoma), trombositopeni, purpura, trombositemi, trombosit anormallikleri, pıhtılaşma bozukluğu,^(A)

Seyrek: İntrakranyal/ intraserebral ve retroperitoneal kanama (pazarlama sonrası bildirilen yan etkilerdir.)^(A)

Yaygın: Kanama (hematom, hematüri, hemoptizi, dişeti kanaması)^(B)

Yaygın olmayan: Anemi^(B)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon (anjioödem ve anafilaktoid/anafilaktik reaksiyon üzerine çok seyrek olarak bildirilenler dahil)^(A)

Seyrek: Alerjik reaksiyon (anjioödem ve anafilaktoid/anafilaktik reaksiyon üzerine çok seyrek olarak bildirilenler dahil)^(B)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi^(A)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Anksiyete, konfüzyon, sersemlik, uyku hali, baş dönmesi, baş ağrısı^(A)

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon^(A)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, öksürük^(A)

Yaygın olmayan: Dispne^(B)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma^(A)

Seyrek: Karın ağrısı, dispepsi, gastrit, konstipasyon, diyare^(A)

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, karaciğer enzimlerinde artış^(A)

Seyrek: Bilirubinemi^(A)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı^{(A)(B)}

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, periferik ödem, ödem, yara sekresyonu^(A)

Seyrek: Göğüs ağrısı, bacak ağrısı, bitkinlik, yüzde ani kızarma, sıcak basması, senkop, genital ödem.^(A)

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı^(B)

(A) : Alt ekstremitelerde majör ortopedik cerrahi ve/veya abdominal cerrahi uygulanan hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar

(B) : Medikal hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar

Diğer çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde, seyrek intrakraniyal / intraserebral ve retroperitoneal kanama vakaları bildirilmiştir.

ACS programında bildirilen advers olay profili, VTE profilaksisi için tanımlanan advers ilaç reaksiyonları ile tutarlıdır.

Kanama, UA/NSTEMI ve STEMI hastalarında sık bildirilen bir olay olmuştur. Karara bağlanmış majör kanama insidansı Faz III UA/NSTEMI çalışmasında 9. güne kadar (9. gün dahil) %2,1'e (fondaparinuks) karşılık %4,1 (enoksaparin) olmuştur ve modifiye TIMI kriterlerine göre birleşik şiddetli hemoraji insidansı Faz III STEMI çalışmasında 9. güne kadar (9. gün dahil) %1,1'e (fondaparinuks) karşılık %1,4 (kontrol [UFH/plasebo]) olmuştur.

Faz III UA/NSTEMI çalışmasında en yaygın şekilde bildirilmiş olan kanama dışı advers olaylar (fondaparinuks alan gönüllülerin en az %1'inde bildirilmiş) baş ağrısı, göğüs ağrısı ve atriyal fibrilasyondur.

STEMI hastaları üzerinde gerçekleştirilen Faz III çalışmada en yaygın şekilde bildirilmiş olan kanama dışı advers olaylar (fondaparinuks alan gönüllülerin en az %1'inde bildirilmiş) atriyal fibrilasyon, pireksi, göğüs ağrısı, baş ağrısı, ventriküler taşikardi, kusma ve hipotansiyondur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular

Tavsiye edilenin üzerindeki ARİXTRA® dozları kanama riskinde artışa yol açabilir.

Tedavi

Fondaparinuksun bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımına bağlı kanama komplikasyonu görüldüğünde tedavi durdurulmalı ve birincil neden araştırılmalıdır. Cerrahi hemostaz, kan transfüzyonu, taze plazma transfüzyonu, plazmaferez gibi uygun bir tedaviye başlanması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ilaçlar
ATC Kodu: B01AX05

Farmakodinamik özellikler

Fondaparinuks aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Fondaparinuksun antitrombotik aktivitesi, Faktör Xa'nın antitrombin III (ATIII) aracılı selektif inhibisyonu ile sağlanır. ATIII'e selektif olarak bağlanan fondaparinuks, Faktör Xa'nın ATIII ile nötralizasyonunu artırır (yaklaşık 300 kat). Faktör Xa'nın nötralizasyonu, koagülasyon yolağını bloke eder ve hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinuks

trombini (aktif Faktör II) inaktive etmez ve trombosit fonksiyonları üzerinde bilinen etkisi yoktur.

2,5 mg dozunda fondaparinuks, plazmada aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aktif pıhtılaşma zamanı (aPT) veya protrombin zamanı (PT)/(INR) testleri gibi rutin koagülasyon testlerini, kanama zamanını veya fibrinolitik aktiviteyi etkilemez. Bununla birlikte, 2,5 mg dozda yükselmiş aPPT seyrek spontan raporları alınmıştır.

Fondaparinuks, heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) hastalarının serumlarıyla çapraz reaksiyona girmez. Bununla birlikte, fondaparinuks ile tedavi gören hastalarda HIT seyrek spontan raporları alınmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Subkutan uygulamadan sonra fondaparinuks tamamen ve hızlıca absorbe edilir (mutlak biyoyararlanım % 100). Sağlıklı genç bireylerde 2,5 mg fondaparinuksun tek subkutan uygulamasını takiben, doruk plazma konsantrasyonuna, ortalama C_{maks} 0,34 mg/L yaklaşık 2 saat sonra ulaşılmıştır. Ortalama C_{maks} değerinin yarısı düzeyindeki plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 25 dakika sonra ulaşılır.

Günde bir kez yapılan subkutan uygulamayı takiben kararlı durum plazma seviyesi, C_{maks} ve EAA'da 1,3 kat artışla 3 - 4 günde elde edilmiştir.

Subkutan yolla günde bir kez 2,5 mg fondaparinuks kullanan, kalça protezi cerrahisi geçiren hastalarda: C_{maks} (mg/l)- 0,39 (%31), T_{maks} (saat) – 2,8 (%18) ve C_{min} (mg/l) -0,14 (%56) bulunmuştur. Kalça kırığı hastalarında ileri yaşları ile ilişkili olarak fondaparinuks kararlı durum plazma konsantrasyonu C_{maks} (mg/l) – 0,50 (%32) ve C_{min} (mg/l) – 0,19 (%58) bulunmuştur.

Dağılım:

Fondaparinuksun dağılım hacmi sınırlıdır (7 - 11 litre). Fondaparinuks *in vitro* koşullarda antitrombin proteine yüksek oranda (0,5 ila 2 mg/l konsantrasyon aralığından %98,6 ila % 97,0) ve spesifik olarak bağlanır ve t. Trombosit Faktör 4'ü (PF4) ya da diğer plazma proteinlerine önemli düzeyde bağlanmaz.

Fondaparinuks ATIII'den başka plazma proteinlerine önemli düzeyde bağlanmadığından, proteinlere bağlanan diğer tıbbi ürünler ile bir etkileşme beklenmez.

Biyotransformasyon:

Tam olarak değerlendirilmemiş olmakla birlikte, fondaparinuksun metabolize olduğuna ya da aktif metabolit oluşumuna ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

Fondaparinuks *in vitro* koşullarda CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ya da CYP3A4) inhibisyonu yapmaz. Bu nedenle fondaparinuksun *in vivo* koşullarda CYP aracılı metabolizma inhibisyonu nedeniyle diğer tıbbi ürünlerle etkileşmesi beklenmez.

Eliminasyon:

Sağlıklı genç bireylerde eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 17 saat ve sağlıklı yaşlı bireylerde ise yaklaşık 21 saattir. Fondaparinuksun % 64 ila %77'si böbreklerden değişmemiş olarak atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yaşlı sağlıklı bireylerde, subkutan yolla uygulanan 2-8 mg fondaparinuksun farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Fondaparinuks bu popülasyonda VTE'nin önlenmesi veya yüzeysel ven trombozu ya da akut koroner sendrom (ACS) tedavisi açısından araştırılmamıştır.

Geriyatrik hastalar:

Böbrek fonksiyonu yaşla birlikte azalabilir ve dolayısıyla yaşlılarda fondaparinuksa ilişkin eliminasyon kapasitesi düşebilir. Ortopedik cerrahi uygulanan 75 yaşından büyük hastalarda hesaplanan plazma klirensi, 65 yaş altı hastalardakinden 1,2 ila 1,4 kat daha düşük bulunmuştur.

Böbrek bozukluğu:

Böbrek işlevleri normal (kreatinin klerensi > 80 ml/dak.) olan hastalarla karşılaştırıldığında, plazma klerensi hafif böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 50 - 80 ml/dak.) olan hastalarda 1,2 – 1,4; orta derecede böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30 - 50 ml/dak.) olan hastalarda ortalama 2 kat düşmüştür. Şiddetli böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) hastalarda plazma klerensi normal böbrek işlevine sahip hastalara göre yaklaşık 5 kat düşmüştür. İlişkili terminal yarı ömür orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda 29 saat, şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda 72 saat olmuştur.

Cinsiyet:

Vücut ağırlığı için doz ayarlaması yapıldıktan sonra cinsiyet ile ilgili herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

İrk:

İrka bağlı farmakokinetik farklılıklar prospektif olarak araştırılmamıştır. Bununla birlikte, sağlıklı beyaz ırk bireyleri ile yapılan çalışmalar, Asyalı (Japonlar) sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı bir farmakokinetik profil göstermemiştir. Benzer şekilde, ortopedik cerrahi geçiren hastalar ile yürütülen popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, siyah ve beyaz ırk arasında plazma klirens farklılığı gözlenmemiştir.

Vücut ağırlığı:

Fondaparinuksun plazma klirensi vücut ağırlığıyla birlikte artar (her 10 kg'de %9 artış).

Karaciğer bozukluğu:

Orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Kategori B) tek bir subkutan fondaparinuks dozunu takiben, toplam (yani bağlı ve bağlı olmayan) Cmaks ve EAA değerleri, normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülerdekine kıyasla sırasıyla %22 ve %39 azalmıştır. Fondaparinuksun düşük plazma konsantrasyonları, karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazma ATIII konsantrasyonlarının düşük olmasına bağlı olarak ATIII'ye bağlanmanın azalmasına ve dolayısıyla fondaparinuksun renal klirensinin artmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak, hafif ila orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda fondaparinuksun bağlı olmayan konsantrasyonlarının değişmemesi beklenir ve dolayısıyla farmakokinetiğe dayalı doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda fondaparinuks farmakokinetiği ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).

Klinik çalışmalar

Alt ekstremitelerde, major ortopedik cerrahi işlem geçiren hastalarda 9 gün kadar süren tedaviyle venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi:

Fondaparinuks klinik programı kalça kırığı, majör diz cerrahisi ya da kalça protezi gibi majör ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda proksimal ve distal DVT ve pulmoner emboli (PE) gibi venöz tromboembolinin(VTE) önlenmesinde fondaparinuksun etkililiğini göstermek üzere tasarlanmıştır. Kontrollü Faz II ve Faz III klinik çalışmalarda en az 8000 hasta (kalça kırığı – 1,711, kalça protezi – 5,829, majör diz cerrahisi – 1,367) çalışılmıştır. Ameliyattan 6-8 saat sonra günde tek doz 2.5 mg başlanan fondaparinuks, ameliyattan 12 saat önce günde tek doz 40 mg ya da ameliyattan 12-24 saat sonra günde iki kez 30 mg başlanan enoksaparin ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmaların havuz analizinde önerilen fondaparinuks rejimi enoksaparine göre, ameliyattan sonra 11 güne dekameliyat tipinden bağımsız olarak VTE oranında anlamlı azalmaya yola açmıştır (%54 [%95 GA, %44-63]). Sonlanım noktalarının çoğuna önceden planlanmış venografi ile tanı konulmuş ve esas olarak distal DVT saptanmıştır fakat proksimal DVT insidansı da anlamlı derecede azalmıştır. PE dahil olmak üzere semptomatik VTE insidansı tedavi grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Ameliyattan 12 saat önce 40 mg enoksaparin ile karşılaştırma yapılan çalışmada önerilen doz ile tedavi edilen fondaparinuks tedavi grubundaki hastaların %2,8'inde majör kanama saptanırken, bu oran enoksaparin tedavi grubunda %2,6 bulunmuştur.

1 haftalık başlangıç profilaksisinden sonra 24 güne kadar tedavi edilen, kalça kırığı operasyonu geçiren hastalarda VTE önlenmesi:

Randomize bir çift kör klinik çalışmada, 737 hastaya kalça kırığı ameliyatını takiben 7 +/- 1 gün boyunca günde bir kez 2,5 mg fondaparinuks ile tedavi uygulanmıştır. Bu sürenin sonunda 656 hasta ilave 21 +/- 2 gün boyunca günde bir kez 2,5 mg fondaparinuks veya plasebo almak üzere randomize edildi.

Fondaparinuks VTE'de plaseboya kıyasla belirgin bir şekilde azalma sağlamıştır (sırasıyla 77 hastaya (%35) karşı 3 hasta (% 1,4). Kaydedilen VTE olaylarının çoğunluğunu (70/80), venografik olarak tespit edilmiş semptomatik olmayan DVT vakaları oluşturmuştur. Fondaparinuks, aynı zamanda plasebo grubunda bildirilen ve ölümlü sonuçlanan iki PE'yi de içeren semptomatik VTE (DVT ve/veya PE) oranında da anlamlı bir azalma sağlamıştır [sırasıyla 1 (%0,3) ve 9 hasta (%2,7)]. Tümü cerrahi uygulanan bölgelerde ortaya çıkan ve ölümcül olmayan majör kanamalar, 2,5 mg fondaparinuks ile tedavi uygulanan 8 hastada (%2,4) ve plasebo uygulanan 2 (%0,6) hastada gözlenmiştir.

Tromboembolik komplikasyon riskinin yüksek olduğu düşünülen abdominal kanser ameliyatı uygulanan hastalar gibi abdominal cerrahi hastalarında, Venöz Tromboembolik Olayların (VTE) önlenmesi:

Çift kör bir klinik çalışmada 2.927 hasta, tek bir operasyon öncesi 2.500 IU enjeksiyon ve 2.500 IU'luk bir operasyon sonrası ilk enjeksiyonla 7+2 gün boyunca, günde bir kez 2,5mg fondaparinuks veya günde bir kez 5.000 IU dalteparin almak üzere randomize edilmiştir. Temel cerrahi bölgeleri kolonik/rektal, gastrik, hepatik, kolesistektomi veya diğer biliyer şeklindedir. Hastaların %60'ına kanser için cerrahi uygulanmıştır. Ürolojik (böbrek dışında) veya jinekolojik cerrahi, laparoskopik cerrahi veya vasküler cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada, toplam VTE insidansı fondaparinuks ile %4,6 (47/1.027), dalteparinle ise %6,1 (62/1.021) olmuştur: olasılık oranı düşüşü [%95 CI] = -%25,8 [-%49,7, %9,5]. Tedavi grupları arasında toplam VTE oranları açısından söz konusu olan ve istatistiksel açıdan anlamlı olmayan fark, temel olarak asemptomatik distal DVT'deki bir düşüşten kaynaklanmıştır. Semptomatik DVT insidansı tedavi grupları arasında benzerlik sergilemiştir: fondaparinuks grubunda 6 hastaya (%0,4) karşılık dalteparin grubunda 5 hasta (%0,3). Kanser ameliyatı geçiren geniş hasta alt grubunda (hasta popülasyonunun %69'u), VTE oranı fondaparinuks grubunda %4,7, dalteparin grubunda ise %7,7 olmuştur.

Fondaparinuks grubundaki hastaların %3,4'ünde ve dalteparin grubundaki hastaların ise %2,4'ünde majör kanama gözlenmiştir.

Akut hastalığa bağlı kısıtlı mobilite nedeniyle tromboembolik komplikasyon riski yüksek olan medikal hastalarda, Venöz Tromboembolik Olayların (VTE) önlenmesi:

Randomize bir çift kör klinik çalışmada, 839 hastaya 6 ila 14 gün boyunca günde bir kez 2,5 mg fondaparinuks veya plasebo uygulanmıştır. Bu çalışma, ≥ 60 yaşında, en az dört gün boyunca

yatak istirahatine gereksinim uyması beklenen ve konjestif kalp yetmezliği NYHA sınıf III/IV ve/veya akut solunum yolu hastalığı ve/veya akut enfeksiyöz ya da enflamatuvar hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan akut medikal hastaları içermiştir. Fondaparinuks, genel VTE oranını plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde azaltmıştır [sırasıyla 18 hasta (%5,6), 34 hasta (%10,5)]. Olayların çoğunu asemptomatik distal DVT oluşturmuştur.

Fondaparinuks aynı zamanda karara bağlanmış ölümcül PE oranını da anlamlı düzeyde azaltmıştır [sırasıyla 0 hasta (%0,0) ve 5 hasta (%1,2)]. Her gruptan 1 hastada (%0,2) majör kanamalar gözlenmiştir.

Unstabil Anjina veya ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (UA/NSTEMI) tedavisi:

Çift kör randomize bir non-inferiority (farksızlık) çalışması (OASIS 5), yaklaşık 20.000 UA/NSTEMI hastasına, günde 1 kez, subkutan yolla uygulanan 2.5 mg ARİXTRA® ile günde 2 kez subkutan yolla uygulanan 1 mg/kg enoksaparin karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara UA/NSTEMI'ya yönelik standart tıbbi tedavi uygulanmıştır ve hastaların %34'üne PCI, %9'una ise CABG yapılmıştır. Ortalama tedavi süresi fondaparinuks tedavi grubunda 5,5—gün, enoksaparin tedavi grubunda 5,2 gündür. PCI yapılmış olduğu takdirde, hastalara son subkutan dozun zamanlamasına ve planlanan GP IIB/IIIa inhibitörü kullanımına bağlı olarak ek tedavi olarak ya intravenöz fondaparinuks (fondaparinuks hastaları) ya da ağırlığa göre ayarlanmış intravenöz UFH (enoksaparin hastaları) verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 67'dir ve hastaların yaklaşık % 60'ı en az 65 yaşındadır. Hastaların yaklaşık % 40'ında ve % 17'sinde sırasıyla hafif (kreatin klerensi ≥ 50 ila < 80 ml/dakika) ve orta şiddetli (kreatin klerensi ≥ 30 ila < 50 ml/dakika) böbrek bozukluğu vardır.

Randomizasyonu izleyen 9 gün içinde ölüm, miyokard infarktüsü (MI) veya tedaviye dirençli iskemi (RI) primer olarak karara bağlanan birleşik sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir. Dokuzuncu güne kadar fondaparinuks ve enoksaparin ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 5,8'inde ve % 5,7'sinde advers olay gelişmiştir (risk oranı 1,01, % 95 GA, 0,90, 1,13, tek taraflı non-inferiority (farksızlık) p değeri = 0,003).

30. güne gelindiğinde, tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite insidansı enoksaparin uygulanırken gözlenen %3,5'ten fondaparinuks uygulanırken gözlenen %2,9'a düşmüştür (risk oranı 0,83, %95 CI, 0,71; 0,97, p = 0,02). MI ve RI insidansı üzerindeki etkiler, fondaparinuks ve enoksaparin tedavisi grupları arasında istatistiksel açıdan farklılık sergilememiştir.

9. günde fondaparinuks ve enoksaparin uygulanırken gözlenen majör kanama insidansı sırasıyla %2,1 ve %4,1 olmuştur (risk oranı 0,52, %95 CI, 0,44;0,61, p < 0,001).

Majör kanama konusundaki etkililik bulguları ve sonuçları, yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar, eşzamanlı trombosit agregasyonu inhibitörlerinin tipi (aspirin, tienopiridinler veya GP IIB / IIIa inhibitörleri) gibi önceden belirlenmiş alt gruplarda tutarlılık sergilemiştir.

PCI uygulanan ve fondaparinuks veya enoksaparin ile tedavi uygulanan hasta alt grubunda hastaların sırasıyla %8,8'i ve %8,2'si randomizasyonu takip eden 9 gün içinde ölüm/MI/RI yaşamıştır (risk oranı 1,08, %95 CI, 0,92; 1,27). Bu alt grupta 9. Günde fondaparinuks ve enoksaparin uygulanırken gözlenen majör kanama insidansı sırasıyla %2,2 ve %4,1 olmuştur (risk oranı 0,43, %95 CI, 0,33;0,57). PCI uygulanan gönüllülerde karara bağlanmış kılavuz kateter trombüsü insidansı, fondaparinuks ile %1,0, enoksaparinle ise %0,3 olmuştur.

UFH ile birlikte PCI uygulanan hastalarda kararsız anjina (UA) ya da ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) tedavisi:

Açık etiketli fondaparinuks ile tedavi edilen ve PCI uygulanması planlanan yüksek riskli 3235 UA/NSTEMI hastası ile yürütülen çalışmada (OASIS 8/FUTURA), PCI endikasyonu olan 2026 hasta UFH doz rejimlerinden birine çift kör olarak randomize edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar 8 gün ya da taburcu olana dek günde bir kez 2.5 mg subkutan fondaparinuks almıştır.

Randomize edilen hastalara PCI'nın başlamasından hemen önce “düşük doz” UFH rejimi (planlanan GPIIb/IIIa kullanımından bağımsız olarak 50 U/kg; ACT kılavuzu olmadan) veya “standart doz” UFH rejimi (GPIIb/IIIa kullanılmadan: 85 U/kg, ACT kılavuzlu; planlanan GPIIb/IIIa kullanımı: 60 U/kg, ACT kılavuzlu) uygulanmıştır.

Fondaparinuxs tedavisinin süresi ve başlangıç özellikleri her iki UFH grubunda benzerdi. “Standart doz UFH” ya da “düşük doz UFH” rejimine randomize edilen gönüllülerde, ortalama UFH dozu sırasıyla 85 U/kg ve 50 U/kg olmuştur.

Primer sonlanım peri-PCI (randomizasyondan PCI sonrası 48 saat) majör ya da minör kanama ya da majör vasküler erişim yeri komplikasyonlarıdır.

“Standart doz” ve “düşük doz” UFH'ye randomize edilmiş olan hastalarda PCI sırasında karara bağlanmış kılavuz kateter trombüsü insidansları sırasıyla %0,1 (1/1002) ve %0,5 (5/1024) olmuştur.

Randomize edilmeyen dört hastada (%0,3) koroner anjiyografi sırasında tanı kataterinde tromboz gelişmiştir. 12 (%0,37) hastada arteriyel tromboz gelişmiş ve bunlardan 7'si anjiyografi ve 5'i PCI sırasında bildirilmiştir.

Sonlanım	İnsidans		Odds Oranı ¹ (%95 GA)	p-değeri
	Düşük Doz UFH N = 1024	Standart Doz UFH N = 1002		
Primer Peri-PCI majör ya da minör kanama ya da major vasküler erişim yeri komplikasyonları	%4,7	%5,8	0,80 (0,54,1,19)	0,267
Sekonder Peri-PCI majör kanama	%1,4	%1,2	1,14 (0,53,2,49)	0,734
Peri-PCI minör kanama	%0,7	%1,7	0,40 (0,16,0,97)	0,042
Majör vasküler erişim yeri komplikasyonları	%3,2	%4,3	0,74 (0,47,1,18)	0,207
30.günde Peri-PCI majör kanama ya da ölüm, MI ya da TVR	%5,8	%3,9	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
30 günde ölüm, MI ya da TVR	%4,5	%2,9	1,58 (0,98,2,53)	0,059

1: Odds oranı: Düşük Doz/Standart Doz; MI – miyokard infarktüsü. TVR – hedef damar revaskülarizasyonu

ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI) tedavisi:

OASIS 6, STEMI görülen yaklaşık 12.000 hastada günde bir defa uygulanan 2,5 mg fondaparinuxsun güvenliğini ve etkililiğini olağan bakımla [plasebo (%47) veya UFH (%53)] karşılaştırmalı şekilde değerlendirmiş olan çift kör, randomize bir çalışmadır. Tüm hastalar araştırmacının tercihinin bağlı olarak primer PCI ile birlikte reperfüzyon (% 31), trombolitikler (% 45) ve perfüzyon (% 24) dahil standart STEMI tedavisi almışlardır. Bir trombolitikle tedavi uygulanan hastaların %84'üne fibrine spesifik olmayan bir ajanla (ağırlıklı olarak streptokinaz) tedavi uygulanmıştır. Fondaparinuxsla uygulanan tedavinin ortalama süresi 6,2 gün olmuştur. Hastaların yaş ortalaması 61'dir ve bunların yaklaşık % 40'ı en az 65 yaşındadır. Bu hastaların sırasıyla yaklaşık % 40'ında ve % 14'ünde sırasıyla hafif (kreatin klerensi \geq 50 ila <80 ml/dakika) ve orta şiddetli (kreatin klerensi \geq 30 ila <50 ml/dakika) böbrek bozukluğu vardır.

Randomizasyonu izleyen 30 gün içinde ölüm ve tekrarlayan miyokard infarktüsü (re-MI) primer olarak karara bağlanan birleşik sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir. Otuzuncu güne kadar fondaparinuks ile tedavi edilen ve kontrol grubundaki hastaların sırasıyla % 9,7'sinde ve % 11,1'inde advers olay gelişmiştir (hazard ratio 0,86, % 95 CI, 0,77, 0,96, p=0,008). Fondaparinuksla plasebonun karşılaştırıldığı önceden tanımlanmış basamaklandırmada [yani fibrine spesifik olmayan litiklerle tedavi uygulanan hastalar (%77,3), reperfüzyon görülmeyenler (%22), fibrine spesifik litiklerle tedavi uygulananlar (%0,3), primer PCI (%0,4)], 30. Günde ölüm/yeniden Mİ insidansı, plaseboyla gözlenen %14,0'a kıyasla anlamlı bir düşüşle %11,3 olmuştur (risk oranı 0,80, %95 CI, 0,69, 0,93, p = 0,003). Fondaparinuks ile UFH'nin karşılaştırıldığı önceden tanımlanmış basamaklandırmada [primer PCI (%58,5), fibrine spesifik litikler (%13), fibrine spesifik olmayan litikler (%2,6) ile tedavi uygulanan hastalar ve reperfüzyon görülmeyenler (%25,9)], 30. günde fondaparinuks ve UFH'nin ölüm/yeniden Mİ insidansı üzerindeki etkileri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık sergilememiştir: sırasıyla %8,3'e karşılık %8,7 (risk oranı 0,94, %95 CI, 0,79, 1,11, p = 0,460). Bununla birlikte, bu basamaklandırmada yer alan tromboliz yaşayan veya reperfüzyon görülmeyen belirtilmiş popülasyon alt grubunda (yani primer PCI uygulanmayan hastalarda) 30. Günde ölüm/yeniden Mİ insidansı, UFH ile gözlenen %14,3'e kıyasla anlamlı bir düşüşle fondaparinuksla %11,5 olmuştur (risk oranı 0,79, %95 CI, 0,64, 0,98, p = 0,03).

30. günde tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite insidansı kontrol grubunda gözlenen %8,9'dan fondaparinuks grubunda gözlenen %7,8'e düşmüştür (risk oranı 0,87, %95 CI, 0,77; 0,98, p = 0,02). Mortalitedeki fark, basamak 1'de (plasebo ile karşılaştırma) istatistiksel anlamlılık sergilemiştir fakat basamak 2'de (UFH ile karşılaştırma) sergilememiştir. Mortalite konusunda fondaparinuks grubunda gözlenen yararın 180. Gündeki takip periyodu bitimine kadar korunduğu gösterilmiştir.

Bir trombolitikle revaskülarizasyon uygulanan hastalarda fondaparinuks, 30. günde kontrol grubunda %13,6 olan ölüm/yeniden Mİ insidansını anlamlı düzeyde azaltarak %10,9'a düşürmüştür (risk oranı 0,79, %95 CI, 0,68;0,93, p = 0,003). Başlangıçta reperfüzyon görülmeyen hastalarda 30. Günde ölüm/yeniden Mİ insidansı kontrol grubunda %15'ken fondaparinuks grubunda %12,1 olmuştur (risk oranı 0,79, %95 CI, 0,65; 0,97, p = 0,023). Primer PCI uygulanan hastalarda 30. Günde ölüm/yeniden Mİ insidansı iki grup arasında istatistiksel farklılık sergilememiştir (fondaparinuks grubunda %6,0, kontrol grubunda %4,8; risk oranı 1,26, %95 CI, 0,96; 1,66).

Fondaparinuks ile tedavi uygulanan hastaların %1,1'i ve kontrol hastalarının %1,4'ü 9. Günde şiddetli bir kanama yaşamıştır. Bir trombolitik uygulanan hastalar arasında şiddetli kanama, fondaparinuks hastalarının %1,3'ünde ve kontrollerin %2,0'ında ortaya çıkmıştır. Başlangıçta reperfüzyon gözlenmeyen hastalarda şiddetli kanama insidansı fondaparinuks için %1,2, kontroller içinse %1,5 olmuştur. Primer PCI uygulanan hastalarda şiddetli kanama insidansı fondaparinuks için %1,0, kontroller içinse %0,4 olmuştur.

Primer PCI uygulanan gönüllülerde karara bağlanmış kılavuz kateter trombüsü insidansı, fondaparinuks alanlarda %1,2, kontrol gönüllülerinde ise %0 olmuştur.

Şiddetli kanama konusundaki etkililik bulguları ve sonuçları, yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar, eşzamanlı trombosit agregasyonu inhibitörlerinin tipi (aspirin, tienopiridinler) gibi önceden belirlenmiş alt gruplarda tutarlılık sergilemiştir.

Derin Ven Trombozunun (DVT) eşlik etmediği akut semptomatik spontan yüzeyel ven trombozu görülen hastaların tedavisi:

Randomize, çift kör bir klinik çalışmaya (CALISTO), kompresyonlu ultrason incelemesiyle doğrulandığı üzere, alt ekstremitelerde en az 5 cm uzunluğunda akut, semptomatik, izole, spontan yüzeyel ven trombozu bulunan 3002 hasta dahil edilmiştir. Hastalar eşzamanlı DVT

veya safeno-femoral bileşkenin 3 cm yakınında yüzeysel ven trombozu sergiledikleri takdirde çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar şiddetli karaciğer bozukluğu (kreatinin klirensi <30ml/dak), düşük vücut ağırlığı (<50kg), aktif kanser, semptomatik PE veya yakın zamanlı DVT/PE (<6 ay) ya da yüzeysel ven trombozu (<90 gün) öyküsü veya skleroterapi ya da IV yol komplikasyonu ile ilişkili yüzeysel ven trombozu görüldüğü veya yüksek kanama riski söz konusu olduğu takdirde çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar 45 gün süresince elastik çoraplar, analjezik ve/veya topikal NSAİİ anti-enflamatuvar ilaçlara ek olarak günde bir defa 2,5 mg fondaparinuxs veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Takip 77. Güne kadar devam etmiştir. Medyan yaşı 58 olan çalışma popülasyonunun %64'ü kadındır ve %4,4'ü <50 ml/dakikalık bir kreatinin klirensine sahiptir.

47. Güne kadar meydana gelen birleşik semptomatik PE, semptomatik DVT, semptomatik yüzeysel ven trombozu uzaması, semptomatik yüzeysel ven trombozu rekürrensi veya ölüm şeklindeki primer etkililik sonucu, plasebo hastalarında %5,9'ken 2,5 mg fondaparinuxs alanlarda anlamlı düşüş göstermiş ve %0,9 olmuştur (bağlı risk düşüşü: %85,2; %95 CI, %73,7 – %91,7 [p<0,001]). Aynı zamanda primer sonucun her bir tromboembolik bileşeninin insidansı da fondaparinuxs alan hastalarda şu şekilde anlamlı azalma sergilemiştir: semptomatik PE [0'a (%0) karşılık 5 (%0,3) (p=0,031)], semptomatik DVT [3'e (%0,2) karşılık 18 (%1,2); bağlı risk düşüşü %83,4 (p<0,001)], semptomatik yüzeysel ven trombozu uzaması [4'e (%0,3) karşılık 51 (%3,4); bağlı risk düşüşü %92,2 (p<0,001)], semptomatik yüzeysel ven trombozu rekürrensi [5'e (%0,3) karşılık 24 (%1,6); bağlı risk düşüşü %79,2 (p<0,001)].

Tedavi gruplarında mortalite oranlarının düşük ve benzer olduğu gözlenmiştir ve fondaparinuxs grubunda 2 (%0,1) ölüm, plasebo grubunda ise 1 (%0,1) ölüm meydana gelmiştir.

Etkililik 77. Güne kadar korunmuştur ve varikoz venlere sahip hastaları ve diz altında yüzeysel ven trombozuna sahip hastaları da içeren önceden tanımlanmış tüm alt gruplarda tutarlılık sergilemiştir.

1 (%0,1) fondaparinuxs hastasında ve 1 (%0,1) plasebo hastasında tedavi sırasında majör kanama ortaya çıkmıştır. 5 (%0,3) fondaparinuxs hastasında ve 8 (%0,5) plasebo hastasında klinik açıdan anlamlı majör olmayan kanama ortaya çıkmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksitenin incelendiği klasik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir risk ortaya koymamaktadır. Hayvan çalışmaları, sınırlı maruziyet nedeniyle, üreme toksisitesi üzerindeki etkiler bakımından yeterli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik ile ilgili çalışma yapılmadığından, ARİXTRA® diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

ARİXTRA® %0.9'luk serum fizyolojik serum setine ilave edilirse hemen infüze edilmelidir, ancak 24 saat kadar oda sıcaklığında saklanabilir.
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ARİXTRA® tek kullanımlık enjektör Tip I, 1 ml'lik cam hazne, buna bağlı 27 gauge x 12,7 mm'lik iğne ve brombutil veya klorbütül elastomer pistondan oluşur.

0,5 ml'de 2,5 mg fondaparinux sodyum içeren, mavi renkli, otomatik güvenlik sistemi olan, 10 adet kullanıma hazır enjektör.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Subkutan enjeksiyon, standart bir enjektör ile uygulandığı şekilde yapılır. İntravenöz uygulama var olan bir damar yolu aracılığıyla doğrudan veya küçük hacimli serum fizyolojik seti (25 veya 50 ml'lik) kullanılarak yapılmalıdır.

Parenteral çözeltiler uygulama öncesi herhangi bir partikül varlığı veya renk bozukluğu yönünden incelenmelidir.

Subkutan yolla yapılan kendi kendine uygulama ile ilgili talimatlar Kullanma Talimatında yer almaktadır.

ARİXTRA® kullanıma hazır enjektörün iğne koruma sistemi, enjeksiyon sonrası olabilecek iğne yaralanmalarını önlemek için geliştirilmiştir.

Kendi kendine uygulama için talimatlar:
ARİXTRA® güvenlik enjektörünün bölümleri:

1. İğne kapağı
2. Piston
3. Tutma yeri
4. Emniyet kılıfı

Şekil 1. Otomatik iğne koruma sistemli enjektör



BASAMAK BASAMAK ARİXTRA® KULLANIMI

1. Ellerinizi sabun ve su ile yıkayınız. Havlu ile kurulayınız.

2. Enjektörü karton kutudan çıkarınız ve şunları kontrol ediniz:

- Son kullanma tarihinin geçmediğini,
- Çözeltinin berrak ve renksiz olduğunu ve partikül içermediğini,
- Enjektörün açılmamış ve zarar görememiş olduğunu

3. Rahat bir pozisyonda oturunuz veya uzanınz.

Alt karın bölgesinde göbek deliğinin en az 5 cm aşağısında bir nokta belirleyiniz. Enjeksiyon işlemi her seferinde alt karın bölgesinin sağ ve sol taraflarına dönüşümlü olarak uygulayınız.

Bu, enjeksiyon yerindeki rahatsızlığın azalmasına yardımcı olacaktır. Eğer alt karın bölgesine enjeksiyon mümkün değil ise, doktorunuz veya hemşirenize danışınız.

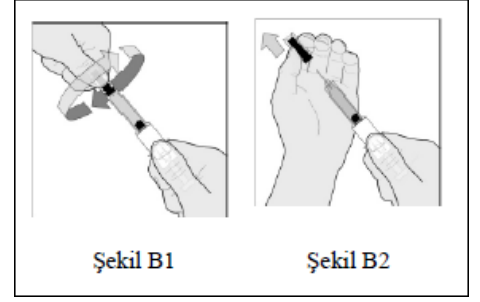


Şekil A

4. Enjeksiyon bölgesini alkollü pamukla temizleyiniz.

5. İğne kapağını önce döndürerek (şekil B1), sonra da düz doğrultuda enjektör gövdesinden uzağa doğru çekerek çıkarınız (şekil B2).

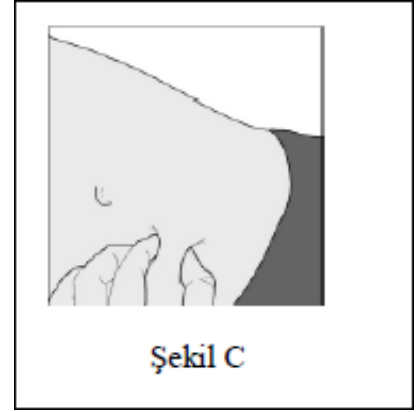
İğne koruyucusunu atınız.



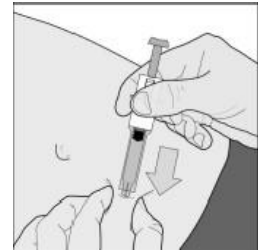
Önemli Not

- Enjeksiyondan önce iğneye dokunmayınız veya herhangi bir yüzeye temas etmesini önleyiniz.
- Enjektör içinde küçük bir hava kabarcığının olması normaldir. Herhangi bir ürün kaybını önlemek için hava kabarcığını enjeksiyondan önce çıkarmaya çalışmayınız, bu durum ilaç kaybına neden olabilir.

6. Önceden temizlenmiş olan bölgedeki deriyi, boğum oluşturacak şekilde, enjeksiyon sona erene kadar baş parmağınız ve işaret parmağınız arasında hafifçe tutunuz (şekil C).



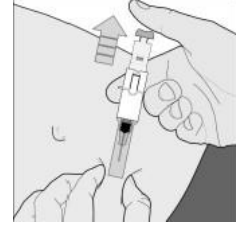
7. Enjektörü tutma yerinden sağlamca tutunuz. İğnenin tamamını deri boğumuna dik açı ile deri içine sokunuz (şekil D).



8. Pistonu sonuna kadar iterek içeriğinin tümünü enjekte ediniz. (şekil E).



9. Piston serbest bırakıldığında iğne otomatik olarak deriden çıkacak ve bundan sonra, içinde kalacağı emniyet kılıfının içine çekilecektir (şekil F).



Şekil F

Kullanılmış enjektörü evsel atık olarak atmayınız, hemşireniz ya da doktorunuzun tavsiye ettiği şekilde imha ediniz.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad. No:127 Astoria İş Merkezi A Blok Kat:8
Esentepe, Şişli- İstanbul
Telefon: (212) 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

13.05.2015 - 2015/363

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ