ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 1,5 mg/0,3 mL soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,3 mL) contiene 1,5 mg di fondaparinux sodico.

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, e di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è un liquido trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale
La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux dovrebbe essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale
La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1)

Trattamento della trombosi venosa superficiale
La dose di fondaparinux raccomandata è pari a 2,5 mg al giorno, somministrata con iniezione sottocutanea. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliano farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione.

- *Pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive*
  Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi.

<u>*Categorie particolari di pazienti*</u>
Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età ≥ 75 anni e/o di peso < 50 kg e/o con compromissione renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min.

La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
- *Prevenzione del TEV* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina > 50 mL/min).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux non deve essere usato nei pazienti con clearance della creatinina < 20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina > 50 mL/min). La sicurezza e l'efficacia dell'1,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
- *Prevenzione del TEV* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con compromissione epatica severa, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica severa, di conseguenza l'uso di fondaparinux non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Basso peso corporeo
- *Prevenzione del TEV* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Nei pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux, di conseguenza fondaparinux non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. La sede di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- compromissione renale severa definita come clearance della creatinina < 20 mL/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

Emorragie
Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

- *Per la prevenzione del TEV* - Agenti che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

- *Per il trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti cui sono somministrati contemporaneamente altri medicinali che aumentano il rischio di emorragia.

Pazienti con trombosi venosa superficiale
Prima di iniziare il trattamento con fondaparinux deve essere confermata la presenza di trombosi venosa superficiale a distanza maggiore di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale e deve essere esclusa la presenza di TVP mediante ultrasonografia per compressione (CUS) o altre metodiche obiettive. Non ci sono dati relativi all'uso di fondaparinux 2,5 mg nei pazienti con trombosi venosa superficiale associata a TVP concomitante o con trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).
La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg non sono state studiate nei seguenti gruppi: pazienti con trombosi venosa superficiale dopo terapia sclerosante o come conseguenza di una linea endovenosa, pazienti con una storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi, pazienti con una storia di malattia venosa tromboembolica nei precedenti 6 mesi, o pazienti con un tumore attivo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Anestesia spinale/epidurale
Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesie spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi.

Pazienti anziani
La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo
- *Prevenzione del TEV* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Non ci sono dati clinici a disposizione per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
- *Prevenzione del TEV* - È noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni. I pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min.

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa nel range tra 20 e 50 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 1,5 mg non sono state studiate.

Compromissione epatica severa
- *Prevenzione del TEV* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con compromissione epatica severa deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Non ci sono dati clinici disponibili per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale nei pazienti con compromissione epatica severa. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Allergia al lattice
Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rischio di emorragia aumenta in caso di somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante
Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.
Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento al seno
Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata su:
- 3 595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 1 407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 6 036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 2 517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni (Arixtra 5 mg/0,4 mL, Arixtra 7,5 mg/0,6 mL e Arixtra 10 mg/0,8 mL).

Queste reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico o medico delle indicazioni. Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con quello delle reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi ed organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ≥1/10; comune: ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥1/1 000, <1/100; raro: ≥1/10 000, <1/1 000; molto raro: <1/10 000.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1 000, <1/100)**	**Raro (≥1/10 000, <1/1 000)**
Infezioni ed infestazioni			infezioni delle ferite post-operatorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, emorragia post-operatoria, emorragia utero-vaginale [*], emottisi, ematuria, ematoma, sanguinamento gengivale, porpora, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, emartrosi[*], sanguinamento oculare[*], livido[*]	trombocitopenia, trombocitemia, anomalie piastriniche, disturbo della coagulazione	sanguinamento retroperitoneale[*], sanguinamento epatico, sanguinamento intracranico/ intracerebrale[*]
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica (inclusi casi molto rari di angioedema, reazione anafilattoide/anafilattica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia, azoto non proteico[1*]aumentato
Patologie del sistema nervoso		cefalea	ansia, confusione, capogiro, sonnolenza, vertigine
Patologie vascolari			ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	tosse
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1 000, <1/100)	Raro (≥1/10 000, <1/1 000)
Patologie epatobiliari		prove di funzionalità epatica anormali, enzimi epatici aumentati	bilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash eritematoso, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, edema periferico, dolore, febbre, dolore toracico, secrezione della ferita	reazione in sede di iniezione, dolore alla gamba, stanchezza, rossore, sincope, vampate di calore, edema genitale

(1) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.
** Le reazioni avverse si sono verificate alle dosi più elevate: 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL e 10 mg/0,8 mL.*

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicanze emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Studi clinici

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni: il programma clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8 000 pazienti (frattura dell'anca – 1 711, sostituzione dell'anca - 5 829, chirurgia maggiore del ginocchio – 1 367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico.

In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54%-95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento.

Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina.

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana: in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21 ±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali: in uno studio clinico in doppio cieco, 2 927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5 000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2 500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2 500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il 69% dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95%CI) = -25,8% (-49,7%, 9,5%). La

differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina.

Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute: In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età ≥ 60 anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo.

Trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale acuta sintomatica spontanea senza Trombosi Venosa Profonda concomitante (TVP)
Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (CALISTO) ha incluso 3 002 pazienti con trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata agli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm, confermata da ultrasonografia per compressione (CUS). I pazienti non erano inclusi se avevano TVP concomitante o una trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. I pazienti erano esclusi se avevano compromissione epatica severa, compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min), basso peso corporeo (<50 kg), tumore attivo, EP sintomatica o una storia recente di TVP/EP (<6 mesi) o trombosi venosa superficiale (<90 giorni), o trombosi venosa superficiale associata a terapia sclerosante o a complicanze di una linea endovenosa, oppure se ad elevato rischio di sanguinamento.

I pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o placebo per 45 giorni in aggiunta a calze elastiche, analgesici e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per uso topico. Il follow-up è continuato fino al Giorno 77. La popolazione dello studio era per il 64% femmina, con un'età mediana di 58 anni, il 4,4% aveva la clearance della creatinina <50 mL/min.

L'outcome primario di efficacia, un outcome composito di EP sintomatica, TVP sintomatica, estensione di trombosi venosa superficiale sintomatica, ricorrenza di trombosi venosa superficiale sintomatica, o Morte al Giorno 47, era significativamente ridotto dal 5,9% nei pazienti del gruppo placebo allo 0,9% in quelli che ricevevano fondaparinux 2,5 mg (riduzione del rischio relativo: 85,2%; 95% IC, 73,7% a 91,7% [p<0,001]).
Anche l'incidenza di ciascuna componente tromboembolica dell'outcome primario era significativamente ridotta nei pazienti del gruppo fondaparinux come di seguito descritto: EP sintomatica [0 (0%) vs 5 (0,3%) (p=0,031)], TVP sintomatica [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); riduzione del rischio relativo 83,4% (p<0,001)], estensione della trombosi venosa superficiale sintomatica [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); riduzione del rischio relativo 92,2% (p<0,001)], ricorrenza della trombosi venosa superficiale sintomatica [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); riduzione del rischio relativo 79,2% (p<0,001)].

I tassi di mortalità erano bassi e simili tra i gruppi di trattamento con 2 (0,1%) morti nel gruppo fondaparinux *versus* 1 (0,1%) morte nel gruppo placebo.

L'efficacia è stata mantenuta fino al Giorno 77 ed era consistente in tutti i sottogruppi predefiniti inclusi i pazienti con vene varicose ed i pazienti con trombosi venosa superficiale localizzata sotto al ginocchio.

I sanguinamenti maggiori durante il trattamento si sono verificati in 1 (0,1%) paziente in trattamento con fondaparinux ed in 1 (0,1%) paziente in trattamento con placebo. Sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori si sono verificati in 5 (0,3%) pazienti in trattamento con fondaparinux ed in 8 (0,5%) pazienti in placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/L) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/L) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/L) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/L) - 0,19 (58%).

Distribuzione
Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/L). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

Biotrasformazione
Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Popolazione pediatrica - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti per la prevenzione di TEV o per il trattamento della trombosi venosa superficiale.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a intervento

chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni.

Compromissione renale - Rispetto ai pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 mL/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori di emivita terminale sono stati 29 h nei pazienti con compromissione renale moderata e 72 h in quelli con compromissione renale severa.

Sesso - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Etnia - Le differenze farmacocinetiche dovute all'etnia non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Compromissione epatica - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con compromissione epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con compromissione epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. Di conseguenza, è attesoche le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute egenotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 mL) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico.

Arixtra è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:
- siringa con pistone di colore giallo e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con un pistone giallo e un sistema di sicurezza manuale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago delle siringhe preriempite di Arixtra è stato disegnato con un sistema di sicurezza per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 20 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 2,5 mg/0,5 mL soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,5 mL) contiene 2,5 mg di fondaparinux sodico.

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è un liquido trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale
La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. Nella chirurgia dell'anca il trattamento con fondaparinux deve essere prolungato fino a ulteriori 24 giorni. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux deve essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale
La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1)

Trattamento dell'angina instabile/ infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)
La dose raccomandata di fondaparinux è pari a 2,5 mg al giorno, somministrati per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica standard, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal UA/NSTEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse due ore dalla rimozione del catetere.

Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)
La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata in endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica non-primaria, durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica standard, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal STEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse tre ore dalla rimozione del catetere.

- *Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG)*
  Nei pazienti STEMI o UA/NSTEMI che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG), fondaparinux, quando possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti l'intervento e può essere ri-somministrato 48 ore dopo l'intervento chirurgico.

Trattamento della trombosi venosa superficiale
La dose di fondaparinux raccomandata è pari a 2,5 mg al giorno, somministrata con iniezione sottocutanea. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea degli arti inferiori, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo

l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliano farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione.

- *Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o ad altre procedure invasive*
  Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi.

<u>*Categorie particolari di pazienti*</u>

Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi a seguito di intervento chirurgico
Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età ≥75 anni e/o di peso <50 kg e/o con compromissione renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min.

La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
- *Profilassi degli eventi tromboembolici venosi* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno. Nessuna riduzione del dosaggio è richiesta nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina > 50 mL/min).

- *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* – Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio per i pazienti con clearance della creatinina > 20 mL/min.

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale*– Fondaparinux non deve essere usato nei pazienti con clearance della creatinina < 20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina > 50 mL/min). La sicurezza e l'efficacia dell'1,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
- *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con compromissione epatica severa, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica severa, di conseguenza l'uso di fondaparinux non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Basso peso corporeo

- *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Nei pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux, di conseguenza fondaparinux non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

- *Somministrazione sottocutanea*
  Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. La sede di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

- *Somministrazione endovenosa (per la prima dose solo in pazienti con STEMI)*
  La somministrazione endovenosa deve essere effettuata o attraverso una linea intravenosa già esistente o direttamente utilizzando un piccolo volume (25 o 50 mL in mini-sacca) di soluzione salina allo 0,9%. Al fine di evitare eventuali perdite di medicinale, quando si utilizza una siringa preriempita, non deve essere espulsa la bolla d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. La cannula endovenosa deve essere ben lavata con soluzione salina dopo l'iniezione per assicurare che tutto il medicinale venga somministrato. Qualora venga somministrata con una mini-sacca, l'infusione deve essere effettuata nel tempo di 1-2 minuti.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- compromissione renale severa caratterizzata da clearance della creatinina < 20 mL/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux non deve essere somministrato per via intramuscolare.

Emorragie
Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

- *Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi*, gli Agenti che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza a fondaparinux. Tali agenti comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

- *Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono in corso di trattamento contemporaneo con altri agenti che aumentano il rischio di emorragia (come gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa o i trombolitici).

Per il trattamento della trombosi venosa superficiale – Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti cui sono somministrati contemporaneamente altri prodotti medicinali che aumentano il rischio di emorragia.

PCI e rischio di formazione di trombi nel catetere guida
Nei pazienti con STEMI che sono sottoposti a PCI primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux prima e durante l'intervento stesso.
Analogamente, nei pazienti UA/NSTEMI in pericolo di vita che richiedano una rivascolarizzazione urgente, l'uso di fondaparinux non è raccomandato prima e durante l'intervento di PCI. Questi sono pazienti con angina refrattaria o ricorrente associata a deviazioni dinamiche del tratto ST, insufficienza cardiaca, aritmia a rischio di vita o instabilità emodinamica.

Nei pazienti UA/NSTEMI e STEMI sottoposti ad intervento di PCI non primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux come unico anticoagulante durante la PCI, a causa di un incremento nel rischio di trombi nel catetere guida (vedere studi clinici al paragrafo 5.1). Di conseguenza, durante la PCI non primaria deve essere utilizzata eparina non frazionata (ENF), in accordo con la pratica clinica standard (vedere posologia al paragrafo 4.2).

Pazienti con trombosi venosa superficiale
Prima di iniziare il trattamento con fondaparinux deve essere confermata la presenza di trombosi venosa superficiale a distanza maggiore di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale e deve essere esclusa la presenza di TVP concomitante mediante ultrasonografia per compressione (CUS) o altre metodiche obiettive. Non ci sono dati relativi all'uso di fondaparinux 2,5 mg nei pazienti con trombosi venosa superficiale associata a TVP concomitante o con trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg non sono state studiate nei seguenti gruppi: pazienti con trombosi venosa superficiale dopo terapia sclerosante o come conseguenza di una linea endovenosa, pazienti con una storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi, pazienti con una storia di malattia venosa tromboembolica nei precedenti 6 mesi, o pazienti con un tumore attivo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Anestesia spinale/epidurale
Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesie spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi.

Pazienti anziani
La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo
- *Prevenzione del TEV e trattamento di UA/NSTEMI e STEMI*- I pazienti con peso corporeo < 50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Non ci sono dati clinici a disposizione per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi superficiale venosa in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
È noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni.

- *Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV)* - I pazienti con clearance della creatinina <50 mL/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e di TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min.

- *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI sono disponibili solo dati clinici limitati sull'uso di fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera, in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 30 mL/min. Di conseguenza è compito del medico stabilire se il beneficio del trattamento sia maggiore del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 mL/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa nel range tra 20 e 50 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 1,5 mg non sono state studiate.

Compromissione epatica severa
- *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con compromissione epatica severa deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale*– Non ci sono dati clinici disponibili per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale nei pazienti con compromissione epatica severa. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Allergia al lattice
Il copri-ago della siringa preriempita può contenere lattice di gomma naturale secco che possiede il potenziale per provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rischio di emorragia aumenta in caso di somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto

trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante
Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.
Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento al seno
Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata su:
- 3 595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 1 407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 6 036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 2 517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni (Arixtra 5 mg/0,4 mL, Arixtra 7,5 mg/0,6 mL e Arixtra 10 mg/0,8 mL).

Queste reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico o medico delle indicazioni. Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con quello delle reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi ed organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ≥1/10; comune: ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥1/1 000, <1/100; raro: ≥1/10 000, <1/1 000; molto raro: <1/10 000.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1 000, <1/100)**	**Raro (≥1/10 000, <1/1 000)**
Infezioni ed infestazioni			infezioni delle ferite post-operatorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, emorragia post-operatoria, emorragia utero-vaginale*, emottisi, ematuria, ematoma, sanguinamento gengivale, porpora, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, emartrosi*, sanguinamento oculare*, livido*	trombocitopenia, trombocitemia, anomalie piastriniche, disturbo della coagulazione	sanguinamento retroperitoneale*, sanguinamento epatico, sanguinamento intracranico/ intracerebrale*
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica (inclusi casi molto rari di angioedema, reazione anafilattoide/anafilattica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia, azoto non proteico[1]* aumentato
Patologie del sistema nervoso		cefalea	ansia, confusione, capogiro, sonnolenza, vertigine
Patologie vascolari			ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	tosse
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea
Patologie epatobiliari		prove di funzionalità epatica anormali, enzimi epatici aumentati	bilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash eritematoso, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, edema periferico, dolore, febbre, dolore toracico, secrezione della ferita	reazione in sede di iniezione, dolore alle gambe, stanchezza, rossore, sincope, vampate di calore, edema genitale

(1) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.
** Le reazioni avverse si sono verificate alle dosi più elevate: 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL e 10 mg/0,8 mL.*

Arixtra 2,5 mg/0,5 mL
Il sanguinamento è stato l'evento più comunemente riportato nei pazienti con UA/NSTEMI e STEMI. L'incidenza di sanguinamento maggiore aggiudicato è stata del 2,1% (fondaparinux) vs 4,1% (enoxaparina) fino al giorno 9 compreso nello studio di fase III UA/NSTEMI, e l'incidenza dell'emorragia grave aggiudicata secondo i criteri TIMI modificati è stata dell'1,1% (fondaparinux) vs 1,4% (controllo [ENF/placebo]) fino al giorno 9 compreso nello studio STEMI di fase III.
Nello studio di fase III UA/NSTEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti in trattamento con fondaparinux) sono stati cefalea, dolore toracico e fibrillazione atriale.

Nello studio di fase III condotto in pazienti con STEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti trattati con fondaparinux) sono stati fibrillazione atriale, febbre, dolore toracico, cefalea, tachicardia ventricolare, vomito, e ipotensione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici
Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Studi clinici

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni: il programma clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8 000 pazienti (frattura dell'anca - 1 711, sostituzione dell'anca - 5 829, chirurgia maggiore del ginocchio - 1 367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in

monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico.

In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54% - 95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento.

Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina.

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana: in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21 ±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali: in uno studio clinico in doppio cieco, 2 927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il 69% dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95% CI) = -25,8% (-49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina.

Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute: In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età ≥ 60 anni, per i quali si prevedeva che

fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo.

Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)
OASIS 5 è uno studio in doppio cieco, randomizzato, di non-inferiorità, con fondaparinux 2,5 mg somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, verso enoxaparina 1 mg/kg per via sottocutanea due volte al giorno, in circa 20.000 pazienti con UA/NSTEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento medico standard per UA/NSTEMI, con il 34% di pazienti sottoposti a PCI ed il 9% sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG). La durata media del trattamento è stata di 5,5 giorni nel gruppo trattato con fondaparinux e di 5,2 giorni nel gruppo trattato con enoxaparina. Quando è stata effettuata una PCI, i pazienti sono stati trattati o con fondaparinux per via endovenosa (pazienti con fondaparinux) oppure con eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa in base al peso (pazienti con enoxaparina) come terapia aggiuntiva, in base al momento di somministrazione dell'ultima dose per via sottocutanea e all'uso pianificato di inibitori del fattore GP IIb/IIIa. L'età media dei pazienti era di 67 anni, e circa il 60% dei pazienti aveva almeno 65 anni. Circa il 40% e il 17% dei pazienti aveva una compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 50 mL/min), rispettivamente.

L'endpoint primario era un endpoint composito di morte, infarto del miocardio (MI) ed ischemia refrattaria (RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione. Tra i pazienti del gruppo trattato con fondaparinux, il 5,8% ha avuto un evento entro il giorno 9 in confronto con il 5,7% dei pazienti trattati con enoxaparina (hazard ratio 1,01; 95% CI= 0,90-1,13, limite di non inferiorità ad una coda valore della p= 0,003).

Entro il giorno 30, l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata significativamente ridotta dal 3,5% dell'enoxaparina al 2,9% di fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% CI= 0,71-0,97, p= 0,02). Gli effetti sull'incidenza dell'infarto del miocardio e della ischemia refrattaria non erano statisticamente differenti tra i gruppi di trattamento con fondaparinux ed enoxaparina.

Al giorno 9 l'incidenza dei sanguinamenti maggiori nei gruppi fondaparinux ed enoxaparina è stata del 2,1% e 4,1%, rispettivamente (hazard ratio 0,52; 95% CI= 0,44-0,61, p<0,001).

I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sui sanguinamenti maggiori erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da compromissione renale, i pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine o inibitori del fattore GP IIb/IIIa).
Nel sottogruppo di pazienti trattati con fondaparinux o enoxaparina sottoposti a PCI, l'8,8% e l'8,2% dei pazienti rispettivamente, sono deceduti o hanno avuto infarto miocardico/ischemia refrattaria (MI/RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione (hazard ratio 1,08; 95% CI= 0.92- 1.27). In questo sottogruppo, l'incidenza di sanguinamento maggiore con fondaparinux ed enoxaparina al giorno 9 è stata pari a 2,2% e 5,0%, rispettivamente (hazard ratio 0.43; 95% CI= 0.33- 0.57). In soggetti sottoposti a PCI l'incidenza dei trombi imputati al catetere guida è stata pari a 1,0% vs 0,3% nei pazienti del gruppo fondaparinux vs i pazienti del gruppo enoxaparina, rispettivamente.

Trattamento dell'angina instabile (UA) o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (NSTEMI) in pazienti sottoposti a PCI successiva con aggiunta di ENF

In uno studio di 3235 pazienti ad elevato rischio di UA/NSTEMI per i quali era in programma angiografia e trattamento con fondaparinux in aperto (OASIS 8/FUTURA), i 2026 pazienti nei quali era indicata la PCI sono stati randomizzati a ricevere una delle due dosi aggiuntive di ENF in doppio-

cieco. Tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg per via sottocutanea, una volta al giorno fino ad un massimo di 8 giorni, oppure fino a dimissione ospedaliera. I pazienti randomizzati hanno ricevuto sia il regime a "basse dosi" di ENF (50 U/kg indipendentemente dall'uso pianificato di GPIIb/IIIa; non ACT guidato) oppure ENF a "dosi standard" (nessun uso di GPIIb/IIIa: 85 U/kg, ACT guidato; uso pianificato di GPIIb/IIIa: 60U/kg, ACT guidato) immediatamente prima dell'inizio della PCI.
Le caratteristiche di base e la durata del trattamento con fondaparinux erano confrontabili in entrambi i gruppi di ENF. Nei soggetti randomizzati a ricevere "ENF a dosi standard" o "ENF a basse dosi" la dose mediana di ENF è stata di 85 U/kg e 50 U/kg, rispettivamente.
L'outcome primario era un outcome composito di sanguinamento maggiore e minore peri-PCI (definita come tempo di randomizzazione fino a 48 ore dopo la PCI), o complicanze maggiori al sito vascolare di accesso.

Esiti	Incidenza		Odds Ratio[1] (95%CI)	p-value
	Basse dosi di ENF N = 1024	Dosi Standard di ENF N = 1002		
Primario Sanguinamento maggiore e minore peri-PCI, o complicanze maggiori al sito vascolare di accesso.	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Secondario				
Sanguinamenti maggiori peri-PCI	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
Sanguinamenti minori peri-PCI	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Complicanze maggiori al sito vascolare di accesso.	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Sanguinamenti maggiori peri-PCI o decesso, IM o RVB al Giorno 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
decesso, IM o RVB al Giorno 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Basse Dosi/ Dosi Standard
Nota: IM – infarto del miocardio. RVB – rivascolarizzazione del vaso bersaglio

L'incidenza di trombi imputabili al catetere guida è stata dello 0,1% (1/1002) e dello 0,5% (5/1024), nei pazienti randomizzati a ricevere "dosi standard" e "basse dosi" di ENF durante la PCI, rispettivamente.
Quattro (0,3%) pazienti non randomizzati hanno sperimentato un trombo nel catetere diagnostico durante l'angiografia coronaria. Dodici (0,37%) dei pazienti arruolati hanno sperimentato trombi a livello della guaina arteriosa, 7 dei quali sono stati riportati durante l'angiografia mentre 5 sono stati riportati durante la PCI.

Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)
OASIS 6 è uno studio randomizzato in doppio cieco per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno, rispetto alla cura classica (placebo (47%) o ENF (53%)) in circa 12.000 pazienti con STEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto i trattamenti standard per lo STEMI, inclusa la PCI primaria (31%), i trombolitici (45%) oppure nessuna terapia di riperfusione (24%). Tra i pazienti trattati con un trombolitico, l'84% erano trattati con un agente non fibrino-specifico (principalmente con streptochinasi). La durata media del trattamento è stata di 6,2 giorni nel gruppo fondaparinux. L'età media dei pazienti era di 61 anni, e circa il 40% aveva almeno 65 anni. Circa il 40% ed il 14% dei pazienti aveva una compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 mL/min) o moderata (clearence della creatinina da ≥ 30 a < 50 mL/min), rispettivamente.

L'endpoint primario era un endpoint composito di morte ed infarto del miocardio ricorrente (re-MI) entro 30 giorni dalla randomizzazione. L'incidenza di morte/re-infarto al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'11,1% nel gruppo di controllo al 9,7% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,86; 95% CI= 0,77- 0,96; p= 0,008). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con placebo (e cioè pazienti trattati con agenti non fibrinolitici specifici (77,3%), nessuna riperfusione (22%), agenti fibrinolitici specifici (0,3%), PCI primaria (0,4%)), l'incidenza di

morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 era significativamente ridotta dal 14% con placebo all'11,3% (hazard ratio 0,80; 95% CI= 0,69- 0,93; p=0,003). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con eparine non frazionate (ENF) (pazienti trattati con PCI primaria (58,5%), agenti fibrinolitici specifici (13%), agenti non fibrinolitici specifici (2,6%) e nessuna riperfusione (25,9%)), gli effetti del fondaparinux e ENF sull'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non erano statisticamente differenti: 8,3% vs 8,7%, rispettivamente (hazard ratio 0,94; 95% CI= 0,79- 1,11; p= 0,460). Tuttavia, in questo strato, nel sottogruppo della popolazione sottoposta a trombolisi o nessuna riperfusione (e cioè pazienti non sottoposti a PCI primaria), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 14,3% con ENF al 11,5% con fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,64- 0,98; p=0,03).

Anche l'incidenza di mortalità per tutte le cause al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'8,9% per il gruppo di controllo al 7,8% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,87; 95% CI= 0,77- 0,98; p=0,02). La differenza in termini di mortalità era statisticamente significativa nello strato 1 (confronto con placebo) ma non nello strato 2 (confronto con ENF). I benefici in termini di mortalità mostrati nel gruppo trattato con fondaparinux venivano mantenuti fino alla fine del follow-up al giorno 180.

In pazienti che erano stati rivascolarizzati con un trombolitico, fondaparinux ha significativamente ridotto l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 dal 13,6% per il gruppo di controllo al 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,68- 0,93; p=0,003). Tra i pazienti che inizialmente non sono stati riperfusi, l'incidenza di morte/re-infarto al miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 15% del gruppo di controllo al 12,1% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0.79; 95% CI= 0.65- 0.97; p=0,023). In pazienti trattati con PCI primaria, l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non è stata statisticamente differente tra i due gruppi (6,0% nel gruppo fondaparinux vs 4,8% nel gruppo di controllo; hazard ratio 1,26; 95% CI= 0,96- 1,66).

Entro il giorno 9, l'1,1% dei pazienti trattati con fondaparinux e l'1,4% dei pazienti nel gruppo di controllo ha avuto una emorragia grave. Nei pazienti cui è stato somministrato un trombolitico, l'emorragia grave si è verificata nell'1,3% dei pazienti in terapia con fondaparinux e nel 2,0% dei pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti che inizialmente non sono stati riperfusi, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,2% nel gruppo fondaparinux vs 1,5% nel gruppo di controllo. Per pazienti che hanno ricevuto PCI primaria, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,0% nel gruppo fondaparinux vs il 0,4% nel gruppo di controllo.

In soggetti sottoposti a PCI primaria l'incidenza di trombi imputabili al catetere guida è stata dell'1,2% vs 0% nel gruppo fondaparinux vs gruppo controllo, rispettivamente.

I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sull'emorragia grave erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da compromissione renale, pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine).

Trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale acuta sintomatica spontanea senza Trombosi Venosa Profonda concomitante (TVP)
Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (CALISTO) ha incluso 3002 pazienti con trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata agli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm, confermata da ultrasonografia. I pazienti non erano inclusi se avevano TVP concomitante o una trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. I pazienti erano esclusi se avevano compromissione epatica severa, compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 mL/min), basso peso corporeo (<50 kg), tumore attivo, EP sintomatica o una storia recente di TVP/EP (<6 mesi) o trombosi venosa superficiale (<90 giorni), o trombosi venosa superficiale associata a terapia sclerosante o a complicanze di una linea endovenosa, oppure se ad elevato rischio di sanguinamento.

I pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o placebo per 45 giorni in aggiunta a calze elastiche, analgesici e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per

uso topico. Il follow-up è continuato fino al Giorno 77. La popolazione dello studio era per il 64% femmina, con un'età mediana di 58 anni, il 4,4% aveva la clearance della creatinina <50 mL/min.

L'outcome primario di efficacia, un outcome composito di EP sintomatica, TVP sintomatica, estensione di trombosi venosa superficiale sintomatica, ricorrenza di trombosi venosa superficiale sintomatica, o Morte fino al Giorno 47, era significativamente ridotto dal 5,9% nei pazienti del gruppo placebo allo 0,9% in quelli che ricevevano fondaparinux 2,5 mg (riduzione del rischio relativo: 85,2%; 95% IC, 73,7% a 91,7% [p<0,001]).
Anche l'incidenza di ciascuna componente tromboembolica dell'outcome primario era significativamente ridotta nei pazienti del gruppo fondaparinux come di seguito descritto: EP sintomatica [0 (0%) vs 5 (0,3%) (p=0,031)], TVP sintomatica [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); riduzione del rischio relativo 83,4% (p<0,001)], estensione della trombosi venosa superficiale sintomatica [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); riduzione del rischio relativo 92,2% (p<0,001)], ricorrenza della trombosi venosa superficiale sintomatica [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); riduzione del rischio relativo 79,2% (p<0,001)].

I tassi di mortalità erano bassi e simili tra i gruppi di trattamento con 2 (0,1%) morti nel gruppo fondaparinux versus 1 (0,1%) morte nel gruppo placebo.

L'efficacia è stata mantenuta fino al Giorno 77 ed era consistente in tutti i sottogruppi predefiniti inclusi i pazienti con vene varicose ed i pazienti con trombosi venosa superficiale localizzata sotto al ginocchio.

I sanguinamenti maggiori durante il trattamento si sono verificati in 1 (0,1%) paziente in trattamento con fondaparinux ed in 1 (0,1%) paziente in trattamento con placebo. Sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori si sono verificati in 5 (0,3%) pazienti in fondaparinux ed in 8 (0,5%) pazienti in trattamento con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/L) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera per via sottocutanea lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/L) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/L) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/L) - 0,19 (58%).

Distribuzione
Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/L). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

Biotrasformazione
Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Popolazione pediatrica - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti per la prevenzione di TEV o per il trattamento della trombosi venosa superficiale o nella sindrome coronarica acuta (ACS).

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni.

Compromissione renale - Rispetto ai pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 mL/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 mL/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori di emivita terminale sono stati 29 h nei pazienti con compromissione renale moderata e 72 h in quelli con compromissione renale severa.

Sesso - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Etnia -Le differenze farmacocinetiche dovute all'etnia non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Peso corporeo- La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Compromissione epatica - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con compromissione epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con compromissione epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. Di conseguenza è atteso che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Qualora il fondaparinux sodico sia aggiunto in una mini-sacca di soluzione salina allo 0,9% esso deve essere idealmente infuso immediatamente, anche se può essere mantenuto a temperatura ambiente per un periodo di tempo fino alle 24 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 mL) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico.

Arixtra è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:
- siringa con pistone di colore blu e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone blu e un sistema di sicurezza manuale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. La somministrazione endovenosa deve essere fatta o attraverso una via endovenosa già esistente oppure usando un piccolo volume (25 o 50 mL) allo 0,9 % di soluzione salina in mini-sacca.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale.

Le istruzioni relative all'autosomministrazione dell'iniezione sottocutanea sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago delle siringhe preriempite di Arixtra è stato disegnato con un sistema di sicurezza per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 20 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 5 mg/0,4 mL soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 5 mg di fondaparinux sodico in 0,4 mL di soluzione iniettabile

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta, eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50, ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurato un adeguato trattamento anticoagulante orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti anziani - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥ 75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (> 100 kg) che una compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min) In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con compromissione epatica severa, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa di dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione
Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. La sede di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al pragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

Emorragie
Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica $< 50.000/mm^3$), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (< 3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale
Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

Pazienti anziani
La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5%, rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6% e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4%, rispettivamente. fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo
L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo < 50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg. (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)

Compromissione renale
Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare della compromissione renale. È noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento di TVP o EP con funzione renale normale, lieve compromissione renale, moderata compromissione renale e grave compromissione renale sono state del 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nella compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso dei trial clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg) che compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica severa
L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Allergia al lattice
Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rischio di emorragia aumenta in caso di somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

4.6 Fertlità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento al seno
Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata su:
- 3 595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 1 407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 6 036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 2 517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni (Arixtra 5 mg/0,4 mL, Arixtra 7,5 mg/0,6 mL e Arixtra 10 mg/0,8 mL).

Queste reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico o medico delle indicazioni. Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con quello delle reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi ed organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ≥1/10; comune: ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥1/1 000, <1/100; raro: ≥1/10 000, <1/1 000; molto raro: <1/10 000.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1 000, <1/100)**	**Raro (≥1/10 000, <1/1 000)**
Infezioni ed infestazioni			infezioni delle ferite post-operatorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, emorragia post-operatoria, emorragia utero-vaginale*, emottisi, ematuria, ematoma, sanguinamento gengivale, porpora, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, emartrosi*, sanguinamento oculare*, livido*	trombocitopenia, trombocitemia, anomalie piastriniche, disturbo della coagulazione	sanguinamento retroperitoneale*, sanguinamento epatico, sanguinamento intracranico/ intracerebrale*
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica (inclusi casi molto rari di angioedema, reazione anafilattoide/anafilattica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia, azoto non proteico[1*] aumentato
Patologie del sistema nervoso		cefalea	ansia, confusione, capogiro, sonnolenza, vertigine
Patologie vascolari			ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	tosse
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea
Patologie epatobiliari		prove di funzionalità epatica anormali, enzimi epatici aumentati	bilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash eritematoso, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, edema periferico, dolore, febbre, dolore toracico, secrezione della ferita	reazione in sede di iniezione, dolore alle gambe, stanchezza, rossore, sincope, vampate di calore, edema genitale

(1) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.
** Le reazioni avverse si sono verificate alle dosi più elevate: 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL e 10 mg/0,8 mL.*

Popolazione pediatrica
La sicurezza di fondaparinux nei pazienti pediatrici non è stata stabilita. In uno studio clinico retrospettivo, in aperto, a braccio singolo, non randomizzato e monocentrico su 366 pazienti pediatrici con TEV trattati con fondaparinux, il profilo di sicurezza è stato il seguente:
Eventi di sanguinamento maggiore secondo la definizione ISTH (n=7; 1,9%): 1 paziente (0,3%) ha avuto un sanguinamento clinicamente manifesto, 3 pazienti (0,8%) hanno avuto un sanguinamento maggiore e 3 pazienti (0,8%) hanno avuto un sanguinamento maggiore che ha richiesto un intervento

chirurgico. Gli eventi di sanguinamento maggiore hanno comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux per 4 pazienti e la sospensione del trattamento con fondaparinux per 3 pazienti.
Inoltre, 8 pazienti (2,2%) hanno avuto un sanguinamento manifesto per il quale è stato somministrato un emoderivato e che non era direttamente attribuibile alle condizioni mediche di base del paziente e 4 pazienti (1,1%) hanno avuto un sanguinamento che ha richiesto un intervento medico o chirurgico. Tutti questi eventi hanno giustificato l'interruzione o la sospensione del trattamento con fondaparinux, ad eccezione di 1 paziente per il quale non è stata riportata l'azione intrapresa in relazione a fondaparinux.
Altri 65 pazienti (17,8%) hanno riportato altri eventi di sanguinamento manifesto o sanguinamento mestruale che hanno richiesto un consulto e/o un intervento medico.

Sono stati osservati i seguenti eventi avversi di particolare interesse (n=189, 51,6%): anemia (27%), trombocitopenia (18%), reazioni allergiche (1%) e ipokaliemia (14%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Non sono vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza, in misura clinicamente rilevante, i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni spontanee di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4.874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda
In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

Trattamento dell'Embolia Polmonare
Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

Trattamento degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) nei pazienti pediatrici
La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux nei pazienti pediatrici non sono state stabilite in studi clinici prospettici randomizzati (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio clinico in aperto, a braccio singolo, retrospettivo, non randomizzato, monocentrico, 366 pazienti pediatrici sono stati trattati consecutivamente con fondaparinux. Di questi 366 pazienti, 313 pazienti con diagnosi di TEV sono stati inclusi nel set di analisi di efficacia; tra questi, 221 pazienti hanno riportato l'uso di fondaparinux per > 14 giorni e altri anticoagulanti per < 33% della durata complessiva del trattamento con fondaparinux. Il tipo più comune di TEV è stata la

trombosi associata a catetere (N=179, 48,9%); 86 pazienti avevano trombosi degli arti inferiori, 22 pazienti avevano trombosi del seno cerebrale e 9 pazienti un'embolia polmonare. I pazienti hanno iniziato il trattamento con fondaparinux 0,1 mg/kg una volta al giorno, con dosi arrotondate alla siringa preriempita più vicina (2,5 mg, 5 mg o 7,5 mg) per i pazienti di peso superiore a 20 kg. Per i pazienti di peso compreso tra 10 e 20 kg, il dosaggio è stato calcolato in base al peso corporeo, senza arrotondare alla siringa preriempita più vicina. I livelli di fondaparinux sono stati monitorati dopo la seconda o terza dose fino al raggiungimento dei livelli terapeutici. Quindi, inizialmente i livelli di fondaparinux sono stati monitorati settimanalmente e poi ogni 1-3 mesi durante il periodo di monitoraggio ambulatoriale. Sono stati effettuati aggiustamenti del dosaggio per raggiungere la concentrazione ematica di picco di fondaparinux entro l'obiettivo terapeutico di 0,5-1,0 mg/L. La dose massima non doveva superare 7,5 mg/die.

I pazienti hanno ricevuto una dose mediana iniziale di circa 0,1 mg/kg di peso corporeo, che si traduce in una dose mediana di 1,37 mg nella fascia di peso < 20 kg, 2,5 mg nella fascia di peso da 20 a < 40 kg, 5 mg nella fascia di peso da 40 a < 60 kg e 7,5 mg nella fascia di peso ≥ 60 kg. Sulla base dei valori mediani, sono stati necessari circa 3 giorni per raggiungere livelli terapeutici in tutte le fasce d'età (vedere paragrafo 5.2). Nello studio, la durata mediana del trattamento con fondaparinux è stata di 85,0 giorni (intervallo da 1 a 3 768 giorni).

L'efficacia primaria si è basata sulla misurazione della percentuale di pazienti pediatrici con risoluzione completa dei coaguli fino a 3 mesi (±15 giorni). Nelle tabelle 1 e 2 sono forniti riepiloghi della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV dei pazienti al mese 3, suddivisi per fascia di età e fascia di peso.

Tabella 1. Riepilogo della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV fino al mese 3 per fascia d'età

Parametro	**< 2 anni (N=30) n (%)**	**Da ≥ 2 a < 6 anni (N=61) n (%)**	**Da ≥ 6 a < 12 anni (N=72) n (%)**	**Da ≥ 12 a < 18 anni (N=150) n (%)**
Risoluzione completa di almeno un coagulo, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Risoluzione completa di tutti i coaguli, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabella 2. Riepilogo della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV fino al mese 3 per fascia di peso

Parametro	**< 20 kg (N=91) n (%)**	**Da 20 a < 40 kg (N=78) n (%)**	**Da 40 a < 60 kg (N=70) n (%)**	**≥ 60 kg (N=73) n (%)**
Risoluzione completa di almeno un coagulo, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Risoluzione completa di tutti i coaguli, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux

2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/L) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/L - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/L) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/L) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/L) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/L) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/L), e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/L).

Distribuzione
Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/L). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

Biotrasformazione
Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - I parametri farmacocinetici di fondaparinux somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, misurati come attività del fattore anti-Xa, sono stati caratterizzati nello studio FDPX-IJS-7001, uno studio retrospettivo su pazienti pediatrici. Circa il 60% dei pazienti non ha richiesto alcun aggiustamento della dose per raggiungere una concentrazione ematica terapeutica di fondaparinux (0,5-1,0 mg/L) durante il corso del trattamento; circa il 20% ha richiesto un aggiustamento della dose, l'11% ha richiesto due aggiustamenti della dose e circa il 10% ha richiesto più di due aggiustamenti della dose nel corso del trattamento per raggiungere concentrazioni terapeutiche di fondaparinux (vedere tabella 3).

Tabella 3. Aggiustamenti della dose applicati durante lo studio FDPX-IJS-7001

Livello anti-Xa basato su fondaparinux (mg/L)	Aggiustamento della dose
< 0,3	Aumentare la dose di 0,03 mg/kg
0,3-0,49	Aumentare la dose di 0,01 mg/kg
0,5-1	Nessuna variazione
1,01-1,2	Ridurre la dose di 0,01 mg/kg
> 1,2	Ridurre la dose di 0,03 mg/kg

La farmacocinetica di fondaparinux somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, misurata come attività del fattore anti-Xa, è stata caratterizzata in 24 pazienti pediatrici con TEV. Il modello farmacocinetico (PK) pediatrico di popolazione è stato sviluppato combinando i dati PK pediatrici con i dati degli adulti. Il modello PK di popolazione ha previsto che la C_{maxss} e la C_{minss} raggiunte nei pazienti pediatrici fossero approssimativamente uguali alla C_{maxss} e alla C_{minss} raggiunte negli adulti, suggerendo che il regime posologico pari a 0,1 mg/kg/die sia appropriato. Inoltre, i dati pediatrici osservati rientrano nell'intervallo di previsione al 95% dei dati degli adulti, fornendo ulteriore prova che 0,1 mg/kg/die è una dose appropriata nei pazienti pediatrici.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Compromissione renale - Rispetto ai pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina > 80 mL/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori di emivita terminale sono stati 29 h nei pazienti con compromissione renale moderata e 72 h in quelli con compromissione renale severa. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Sesso - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Etnia - Le differenze farmacocinetiche dovute all'etnia non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Compromissione epatica - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con compromissione epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con compromissione epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. Di conseguenza, è attesoche le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 mL) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Arixtra 5 mg/0,4 mL è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore arancio e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone arancio e un sistema di sicurezza manuale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 20 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 7,5 mg/0,6 mL soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 7,5 mg di fondaparinux sodico in 0,6 mL di soluzione iniettabile

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50, ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg.
Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti anziani - *Non* è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥ 75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (> 100 kg.) che una compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).
Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con compromissione epatica severa, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa di dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione
Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. La sede di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

Emorragie
Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50 000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri coagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (< 3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale
Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

Pazienti anziani
La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo
L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo <50 kg, è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Compromissione renale
Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare della compromissione renale. È noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve compromissione renale, moderata compromissione renale e grave compromissione renale sono state del 3,0%, (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nella compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2) Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg.) che compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL-min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica severa
L'uso di fondaparinux dovrebbe essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Allergia al lattice
Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rischio di emorragia aumenta in caso di somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento al seno
Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata su:
- 3 595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 1 407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 6 036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 2 517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni (Arixtra 5 mg/0,4 mL, Arixtra 7,5 mg/0,6 mL e Arixtra 10 mg/0,8 mL).

Queste reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico o medico delle indicazioni. Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con quello delle reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi ed organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ≥1/10; comune: ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥1/1 000, <1/100; raro: ≥1/10 000, <1/1 000; molto raro: <1/10 000.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1 000, <1/100)**	**Raro (≥1/10 000, <1/1 000)**
Infezioni ed infestazioni			infezioni delle ferite post-operatorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, emorragia post-operatoria, emorragia utero-vaginale*, emottisi, ematuria, ematoma, sanguinamento gengivale, porpora, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, emartrosi*, sanguinamento oculare*, livido*	trombocitopenia, trombocitemia, anomalie piastriniche, disturbo della coagulazione	sanguinamento retroperitoneale*, sanguinamento epatico, sanguinamento intracranico/ intracerebrale*
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica (inclusi casi molto rari di angioedema, reazione anafilattoide/anafilattica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia, azoto non proteico[1*] aumentato
Patologie del sistema nervoso		cefalea	ansia, confusione, capogiro, sonnolenza, vertigine
Patologie vascolari			ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	tosse
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea
Patologie epatobiliari		prove di funzionalità epatica anormali, enzimi epatici aumentati	bilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash eritematoso, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, edema periferico, dolore, febbre, dolore toracico, secrezione della ferita	reazione in sede di iniezione, dolore alle gambe, stanchezza, rossore, sincope, vampate di calore, edema genitale

(1) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.

** Le reazioni avverse si sono verificate alle dosi più elevate: 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL e 10 mg/0,8 mL.*

Popolazione pediatrica

La sicurezza di fondaparinux nei pazienti pediatrici non è stata stabilita. In uno studio clinico retrospettivo, in aperto, a braccio singolo, non randomizzato e monocentrico su 366 pazienti pediatrici con TEV trattati con fondaparinux, il profilo di sicurezza è stato il seguente:
Eventi di sanguinamento maggiore secondo la definizione ISTH (n=7; 1,9%): 1 paziente (0,3%) ha avuto un sanguinamento clinicamente manifesto, 3 pazienti (0,8%) hanno avuto un sanguinamento maggiore e 3 pazienti (0,8%) hanno avuto un sanguinamento maggiore che ha richiesto un intervento chirurgico. Gli eventi di sanguinamento maggiore hanno comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux per 4 pazienti e la sospensione del trattamento con fondaparinux per 3 pazienti.
Inoltre, 8 pazienti (2,2%) hanno avuto un sanguinamento manifesto per il quale è stato somministrato un emoderivato e che non era direttamente attribuibile alle condizioni mediche di base del paziente e 4 pazienti (1,1%) hanno avuto un sanguinamento che ha richiesto un intervento medico o chirurgico. Tutti questi eventi hanno giustificato l'interruzione o la sospensione del trattamento con fondaparinux, ad eccezione di 1 paziente per il quale non è stata riportata l'azione intrapresa in relazione a fondaparinux.

Altri 65 pazienti (17,8%) hanno riportato altri eventi di sanguinamento manifesto o sanguinamento mestruale che hanno richiesto un consulto e/o un intervento medico.

Sono stati osservati i seguenti eventi avversi di particolare interesse (n=189, 51,6%): anemia (27%), trombocitopenia (18%), reazioni allergiche (1%) e ipokaliemia (14%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e

l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4,874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda
In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2 192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

Trattamento dell'Embolia Polmonare
Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatiche. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o trombolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

Trattamento degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) nei pazienti pediatrici
La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux nei pazienti pediatrici non sono state stabilite in studi clinici prospettici randomizzati (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio clinico in aperto, a braccio singolo, retrospettivo, non randomizzato, monocentrico, 366 pazienti pediatrici sono stati trattati consecutivamente con fondaparinux. Di questi 366 pazienti, 313 pazienti con diagnosi di TEV sono stati inclusi nel set di analisi di efficacia; tra questi, 221 pazienti hanno riportato l'uso di fondaparinux per > 14 giorni e altri anticoagulanti per < 33% della durata complessiva del trattamento con fondaparinux. Il tipo più comune di TEV è stata la trombosi associata a catetere (N=179, 48,9%); 86 pazienti avevano trombosi degli arti inferiori, 22 pazienti avevano trombosi del seno cerebrale e 9 pazienti un'embolia polmonare. I pazienti hanno iniziato il trattamento con fondaparinux 0,1 mg/kg una volta al giorno, con dosi arrotondate alla siringa preriempita più vicina (2,5 mg, 5 mg o 7,5 mg) per i pazienti di peso superiore a 20 kg. Per i pazienti di peso compreso tra 10 e 20 kg, il dosaggio è stato calcolato in base al peso corporeo, senza arrotondare alla siringa preriempita più vicina. I livelli di fondaparinux sono stati monitorati dopo la seconda o terza dose fino al raggiungimento dei livelli terapeutici. Quindi, inizialmente i livelli di fondaparinux sono stati monitorati settimanalmente e poi ogni 1-3 mesi durante il periodo di

monitoraggio ambulatoriale. Sono stati effettuati aggiustamenti del dosaggio per raggiungere la concentrazione ematica di picco di fondaparinux entro l'obiettivo terapeutico di 0,5-1,0 mg/L. La dose massima non doveva superare 7,5 mg/die.
I pazienti hanno ricevuto una dose mediana iniziale di circa 0,1 mg/kg di peso corporeo, che si traduce in una dose mediana di 1,37 mg nella fascia di peso < 20 kg, 2,5 mg nella fascia di peso da 20 a < 40 kg, 5 mg nella fascia di peso da 40 a < 60 kg e 7,5 mg nella fascia di peso ≥ 60 kg. Sulla base dei valori mediani, sono stati necessari circa 3 giorni per raggiungere livelli terapeutici in tutte le fasce d'età (vedere paragrafo 5.2). Nello studio, la durata mediana del trattamento con fondaparinux è stata di 85,0 giorni (intervallo da 1 a 3768 giorni).

L'efficacia primaria si è basata sulla misurazione della percentuale di pazienti pediatrici con risoluzione completa dei coaguli fino a 3 mesi (±15 giorni). Nelle tabelle 1 e 2 sono forniti riepiloghi della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV dei pazienti al mese 3, suddivisi per fascia di età e fascia di peso.

Tabella 1. Riepilogo della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV fino al mese 3 per fascia d'età

Parametro	< 2 anni (N=30) n (%)	Da ≥ 2 a < 6 anni (N=61) n (%)	Da ≥ 6 a < 12 anni (N=72) n (%)	Da ≥ 12 a < 18 anni (N=150) n (%)
Risoluzione completa di almeno un coagulo, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Risoluzione completa di tutti i coaguli, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabella 2. Riepilogo della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV fino al mese 3 per fascia di peso

Parametro	< 20 kg (N=91) n (%)	Da 20 a < 40 kg (N=78) n (%)	Da 40 a < 60 kg (N=70) n (%)	≥ 60 kg (N=73) n (%)
Risoluzione completa di almeno un coagulo, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Risoluzione completa di tutti i coaguli, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa, Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/L) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/L) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/L) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/L) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/L) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/L), e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/L).

Distribuzione
Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/L). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

Biotrasformazione
Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - I parametri farmacocinetici di fondaparinux somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, misurati come attività del fattore anti-Xa, sono stati caratterizzati nello studio FDPX-IJS-7001, uno studio retrospettivo su pazienti pediatrici. Circa il 60% dei pazienti non ha richiesto alcun aggiustamento della dose per raggiungere una concentrazione ematica terapeutica di fondaparinux (0,5-1,0 mg/L) durante il corso del trattamento; circa il 20% ha richiesto un aggiustamento della dose, l'11% ha richiesto due aggiustamenti della dose e circa il 10% ha richiesto più di due aggiustamenti della dose nel corso del trattamento per raggiungere concentrazioni terapeutiche di fondaparinux (vedere tabella 3).

Tabella 3. Aggiustamenti della dose applicati durante lo studio FDPX-IJS-7001

Livello anti-Xa basato su fondaparinux (mg/L)	**Aggiustamento della dose**
< 0,3	Aumentare la dose di 0,03 mg/kg
0,3-0,49	Aumentare la dose di 0,01 mg/kg
0,5-1	Nessuna variazione
1,01-1,2	Ridurre la dose di 0,01 mg/kg
> 1,2	Ridurre la dose di 0,03 mg/kg

La farmacocinetica di fondaparinux somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, misurata come attività del fattore anti-Xa, è stata caratterizzata in 24 pazienti pediatrici con TEV. Il modello PK della popolazione pediatrica è stato sviluppato combinando i dati PK pediatrici con i dati degli adulti. Il modello PK della popolazione ha previsto che la C_{maxss} e la C_{minss} raggiunte nei pazienti pediatrici fossero approssimativamente uguali alla C_{maxss} e alla C_{minss} raggiunte negli adulti, suggerendo che il regime posologico pari a 0,1 mg/kg/die sia appropriato. Inoltre, i dati pediatrici osservati rientrano nell'intervallo di previsione al 95% dei dati sugli adulti, fornendo ulteriore prova che 0,1 mg/kg/die è una dose appropriata nei pazienti pediatrici.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Compromissione renale - Rispetto ai pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 mL/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 mL/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori di emivita terminale sono stati 29 h nei pazienti con compromissione renale moderata e 72 h in quelli con compromissione renale severa. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Sesso - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Etnia - Le differenze farmacocinetiche dovute all'etnia non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Compromissione epatica - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con compromissione epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con compromissione epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. Di conseguenza, è attesoche le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non

hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 mL) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Arixtra 7,5 mg/0,6 mL è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore rosso magenta e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone rosso magenta e un sistema di sicurezza manuale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 20 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 10 mg/0,8 mL soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di fondaparinux sodico in 0,8 mL di soluzione iniettabile

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50, ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti anziani Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥ 75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (> 100 kg.) che una compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con compromissione epatica severa, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa di dati limitati sulla sicurezza el'efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione
Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. La sede di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo fondaparinux o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

Emorragie
Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (<3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale
Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

Pazienti anziani
La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo
L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo < 50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Compromissione renale
Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare della compromissione renale. È noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve compromissione renale, moderata compromissione renale e grave compromissione renale sono state del 3,0%, (34/1132) 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nella compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30mL/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2) Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg.) che compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL-min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica severa
L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina
Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Allergia al lattice
Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rischio di emorragia aumenta in caso di somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento al seno
Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata su:
- 3 595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 1 407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni (Arixtra 1,5 mg/0,3 mL e Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 6 036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI (Arixtra 2,5 mg/0,5 mL)
- 2 517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni (Arixtra 5 mg/0,4 mL, Arixtra 7,5 mg/0,6 mL e Arixtra 10 mg/0,8 mL).

Queste reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico o medico delle indicazioni. Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con quello delle reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi ed organi e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ≥1/10; comune: ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥1/1 000, <1/100; raro: ≥1/10 000, <1/1 000; molto raro: <1/10 000.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1 000, <1/100)**	**Raro (≥1/10 000, <1/1 000)**
Infezioni ed infestazioni			infezioni delle ferite post-operatorie
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, emorragia post-operatoria, emorragia utero-vaginale*, emottisi, ematuria, ematoma, sanguinamento gengivale, porpora, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, emartrosi*, sanguinamento oculare*, livido*	trombocitopenia, trombocitemia, anomalie piastriniche, disturbo della coagulazione	sanguinamento retroperitoneale*, sanguinamento epatico, sanguinamento intracranico/ intracerebrale*
Disturbi del sistema immunitario			reazione allergica (inclusi casi molto rari di angioedema, reazione anafilattoide/anafilattica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia, azoto non proteico[1*] aumentato
Patologie del sistema nervoso		cefalea	ansia, confusione, capogiro, sonnolenza, vertigine
Patologie vascolari			ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	tosse
Patologie gastrointestinali		nausea, vomito	dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea
Patologie epatobiliari		prove di funzionalità epatica anormali, enzimi epatici aumentati	bilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash eritematoso, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, edema periferico, dolore, febbre, dolore toracico, secrezione della ferita	reazione in sede di iniezione, dolore alle gambe, stanchezza, rossore, sincope, vampate di calore, edema genitale

(1) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.
** Le reazioni avverse si sono verificate alle dosi più elevate: 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL e 10 mg/0,8 mL.*

Popolazione pediatrica
La sicurezza di fondaparinux nei pazienti pediatrici non è stata stabilita. In uno studio clinico retrospettivo, in aperto, a braccio singolo, non randomizzato e monocentrico su 366 pazienti pediatrici con TEV trattati con fondaparinux, il profilo di sicurezza è stato il seguente:
Eventi di sanguinamento maggiore secondo la definizione ISTH (n=7; 1,9%): 1 paziente (0,3%) ha avuto un sanguinamento clinicamente manifesto, 3 pazienti (0,8%) hanno avuto un sanguinamento maggiore e 3 pazienti (0,8%) hanno avuto un sanguinamento maggiore che ha richiesto un intervento

chirurgico. Gli eventi di sanguinamento maggiore hanno comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux per 4 pazienti e la sospensione del trattamento con fondaparinux per 3 pazienti.
Inoltre, 8 pazienti (2,2%) hanno avuto un sanguinamento manifesto per il quale è stato somministrato un emoderivato e che non era direttamente attribuibile alle condizioni mediche di base del paziente e 4 pazienti (1,1%) hanno avuto un sanguinamento che ha richiesto un intervento medico o chirurgico. Tutti questi eventi hanno giustificato l'interruzione o la sospensione del trattamento con fondaparinux, ad eccezione di 1 paziente per il quale non è stata riportata l'azione intrapresa in relazione a fondaparinux.
Altri 65 pazienti (17,8%) hanno riportato altri eventi di sanguinamento manifesto o sanguinamento mestruale che hanno richiesto un consulto e/o un intervento medico.

Sono stati osservati i seguenti eventi avversi di particolare interesse (n=189, 51,6%): anemia (27%), trombocitopenia (18%), reazioni allergiche (1%) e ipokaliemia (14%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4,874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda
In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

Trattamento dell'Embolia Polmonare
Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test stumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dose terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2,184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

Trattamento degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) nei pazienti pediatrici
La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux nei pazienti pediatrici non sono state stabilite in studi clinici prospettici randomizzati (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio clinico in aperto, a braccio singolo, retrospettivo, non randomizzato, monocentrico, 366 pazienti pediatrici sono stati trattati consecutivamente con fondaparinux. Di questi 366 pazienti, 313 pazienti con diagnosi di TEV sono stati inclusi nel set di analisi di efficacia; tra questi, 221 pazienti hanno riportato l'uso di fondaparinux per > 14 giorni e altri anticoagulanti per < 33% della durata complessiva del trattamento con fondaparinux. Il tipo più comune di TEV è stata la

trombosi associata a catetere (N=179, 48,9%); 86 pazienti avevano trombosi degli arti inferiori, 22 pazienti avevano trombosi del seno cerebrale e 9 pazienti un'embolia polmonare. I pazienti hanno iniziato il trattamento con fondaparinux 0,1 mg/kg una volta al giorno, con dosi arrotondate alla siringa preriempita più vicina (2,5 mg, 5 mg o 7,5 mg) per i pazienti di peso superiore a 20 kg. Per i pazienti di peso compreso tra 10 e 20 kg, il dosaggio è stato calcolato in base al peso corporeo, senza arrotondare alla siringa preriempita più vicina. I livelli di fondaparinux sono stati monitorati dopo la seconda o terza dose fino al raggiungimento dei livelli terapeutici. Quindi, inizialmente i livelli di fondaparinux sono stati monitorati settimanalmente e poi ogni 1-3 mesi durante il periodo di monitoraggio ambulatoriale. Sono stati effettuati aggiustamenti del dosaggio per raggiungere la concentrazione ematica di picco di fondaparinux entro l'obiettivo terapeutico di 0,5-1,0 mg/L. La dose massima non doveva superare 7,5 mg/die.
I pazienti hanno ricevuto una dose mediana iniziale di circa 0,1 mg/kg di peso corporeo, che si traduce in una dose mediana di 1,37 mg nella fascia di peso < 20 kg, 2,5 mg nella fascia di peso da 20 a < 40 kg, 5 mg nella fascia di peso da 40 a < 60 kg e 7,5 mg nella fascia di peso ≥ 60 kg. Sulla base dei valori mediani, sono stati necessari circa 3 giorni per raggiungere livelli terapeutici in tutte le fasce d'età (vedere paragrafo 5.2). Nello studio, la durata mediana del trattamento con fondaparinux è stata di 85,0 giorni (intervallo da 1 a 3768 giorni).

L'efficacia primaria si è basata sulla misurazione della percentuale di pazienti pediatrici con risoluzione completa dei coaguli fino a 3 mesi (±15 giorni). Nelle tabelle 1 e 2 sono forniti riepiloghi della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV dei pazienti al mese 3, suddivisi per fascia di età e fascia di peso.

Tabella 1. Riepilogo della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV fino al mese 3 per fascia d'età

Parametro	< 2 anni (N=30) n (%)	Da ≥ 2 a < 6 anni (N=61) n (%)	Da ≥ 6 a < 12 anni (N=72) n (%)	Da ≥ 12 a < 18 anni (N=150) n (%)
Risoluzione completa di almeno un coagulo, n (%)	14 (46,7)	26 (42,6)	38 (52,8)	65 (43,3)
Risoluzione completa di tutti i coaguli, n (%)	14 (46,7)	25 (41,0)	37 (51,4)	64 (42,7)

Tabella 2. Riepilogo della risoluzione completa dei coaguli dei principali TEV fino al mese 3 per fascia di peso

Parametro	< 20 kg (N=91) n (%)	Da 20 a < 40 kg (N=78) n (%)	Da 40 a < 60 kg (N=70) n (%)	≥ 60 kg (N=73) n (%)
Risoluzione completa di almeno un coagulo, n (%)	42 (46,2)	42 (53,8)	30 (42,9)	28 (38,4)
Risoluzione completa di tutti i coaguli, n (%)	41 (45,1)	42 (53,8)	29 (41,4)	27 (37,0)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono stati appropriati per questo uso. Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/L) si

ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/L) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/L) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/L) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/L) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/L) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/L) e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/L).

Distribuzione
Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/L). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

Biotrasformazione
Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - I parametri farmacocinetici di fondaparinux somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, misurati come attività del fattore anti-Xa, sono stati caratterizzati nello studio FDPX-IJS-7001, uno studio retrospettivo su pazienti pediatrici. Circa il 60% dei pazienti non ha richiesto alcun aggiustamento della dose per raggiungere una concentrazione ematica terapeutica di fondaparinux (0,5-1,0 mg/L) durante il corso del trattamento; circa il 20% ha richiesto un aggiustamento della dose, l'11% ha richiesto due aggiustamenti della dose e circa il 10% ha richiesto più di due aggiustamenti della dose nel corso del trattamento per raggiungere concentrazioni terapeutiche di fondaparinux (vedere tabella 3).

Tabella 3. Aggiustamenti della dose applicati durante lo studio FDPX-IJS-7001

Livello anti-Xa basato su fondaparinux (mg/L)	Aggiustamento della dose
< 0,3	Aumentare la dose di 0,03 mg/kg
0,3-0,49	Aumentare la dose di 0,01 mg/kg
0,5-1	Nessuna variazione
1,01-1,2	Ridurre la dose di 0,01 mg/kg
> 1,2	Ridurre la dose di 0,03 mg/kg

La farmacocinetica di fondaparinux somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, misurata come attività del fattore anti-Xa, è stata caratterizzata in 24 pazienti pediatrici con TEV. Il modello PK della popolazione pediatrica è stato sviluppato combinando i dati PK pediatrici con i dati degli adulti. Il modello PK della popolazione ha previsto che la C_{maxss} e la C_{minss} raggiunte nei pazienti pediatrici fossero approssimativamente uguali alla C_{maxss} e alla C_{minss} raggiunte negli adulti, suggerendo che il regime posologico pari a 0,1 mg/kg/die sia appropriato. Inoltre, i dati pediatrici osservati rientrano nell'intervallo di previsione al 95% dei dati sugli adulti, fornendo ulteriore prova che 0,1 mg/kg/die è una dose appropriata nei pazienti pediatrici.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. . Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Compromissione renale - Rispetto ai pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina > 80 mL/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori di emivita terminale sono stati 29 h nei pazienti con compromissione renale moderata e 72 h in quelli con compromissione renale severa. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Sesso - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Etnia - Le differenze farmacocinetiche dovute all'etnia non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Compromissione epatica - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con compromissione epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con compromissione epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. Di conseguenza, è attesoche le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 mL) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Arixtra 10 mg/0,8 mL è disponibile in confezioni da 2, 7,10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore viola e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone viola e con un sistema di sicurezza manuale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 20 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,3 ml) contiene 1,5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Il copri-ago della siringa contiene lattice. Può provocare gravi reazioni allergiche.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/206/005 – 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/006 – 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/007 – 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/008 – 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

EU/1/02/206/024- 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/025- 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/026- 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16 INFORMAZIONI IN BRAILLE

arixtra 1,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,5 ml) contiene 2,5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Il copri-ago della siringa contiene lattice. Può causare reazioni allergiche.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/206/001 – 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/002 – 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/003 – 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/004 – 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

EU/1/02/206/021 - 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/022 - 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/023- 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16 INFORMAZIONI IN BRAILLE

arixtra 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC/IV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,4 ml) contiene 5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Peso corporeo inferiore a 50 kg

Il copri-ago della siringa contiene lattice. Può provocare gravi reazioni allergiche.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/206/009 – 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/010 – 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/011 – 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/018 – 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

EU/1/02/206/027 - 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/028- 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/033- 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16 INFORMAZIONI IN BRAILLE

arixtra 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Arixtra 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,6 ml) contiene 7,5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Peso corporeo 50 - 100 kg

Il copri-ago della siringa contiene lattice. Può provocare gravi reazioni allergiche.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/206/012 – 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/013 – 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/014 – 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/019 – 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

EU/1/02/206/029- 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/030- 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/034- 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16 INFORMAZIONI IN BRAILLE

arixtra 7,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,8 ml) contiene 10 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Peso corporeo superiore a 100 kg

Il copri-ago della siringa contiene lattice. Può provocare gravi reazioni allergiche.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/206/015 – 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/016 – 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/017 – 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
EU/1/02/206/020 – 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

EU/1/02/206/031– 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/032– 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale
EU/1/02/206/035– 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza manuale

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16 INFORMAZIONI IN BRAILLE

arixtra 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Arixtra 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. **Cos'è Arixtra e a che cosa serve**
2. **Cosa deve sapere prima di usare Arixtra**
3. **Come usare Arixtra**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Arixtra**
6. **Contenuto della confezione e altre informazioni**

1. Cos'è Arixtra e a che cosa serve

Arixtra è un medicinale che aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (*agente antitrombotico*).

Arixtra contiene una sostanza chiamata fondaparinux sodico. Essa agisce inibendo l'attività del fattore della coagulazione Xa ("dieci-A") nel sangue, prevenendo in tal modo la formazione di coaguli di sangue (*trombosi*) nei vasi sanguigni.

Arixtra è usato per:
- prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe o dei polmoni dopo chirurgia ortopedica (come ad esempio interventi all'anca o al ginocchio) o dopo chirurgia addominale;
- prevenire la formazione di coaguli di sangue durante e subito dopo un periodo di mobilità limitata a causa di una malattia acuta;
- il trattamento dei coaguli di sangue nei vasi sanguigni superficiali delle gambe (*trombosi venosa superficiale*).

2. Cosa deve sapere prima di usare Arixtra

Non usi Arixtra:
- **se è allergico** al fondaparinux sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- **se ha abbondanti perdite di sangue;**
- **se ha un'infezione batterica al cuore;**
- **se ha una malattia renale molto grave.**

→ **Informi il medico** se ritiene che una di queste situazioni la riguarda. In tal caso, **non** deve usare Arixtra.

Faccia particolare attenzione con Arixtra:
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Arixtra:
- **se ha precedentemente sofferto di complicanze durante il trattamento con eparina o con medicinali simili all'eparina che hanno portato alla diminuzione delle piastrine (trombocitopenia indotta da eparina)**
- **se è a rischio di sanguinamenti incontrollati** (*emorragie*) che includano:
  - **ulcera gastrica**
  - **malattie emorragiche**
  - **emorragie cerebrali** recenti (*sanguinamenti intracranici*)
  - **interventi chirurgici recenti** al cervello, alla colonna vertebrale oppure agli occhi
- **se ha una grave malattia al fegato**
- **se ha una malattia ai reni**
- **se ha 75 anni o più**
- **se pesa meno di 50 kg**.

→ **Informi il medico** se ritiene che una di queste situazioni la riguarda.

Bambini e adolescenti
L'uso di Arixtra non è stato sperimentato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 17 anni.

Altri medicinali e Arixtra
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include anche quelli acquistati senza una prescrizione. Alcuni altri medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Arixtra oppure possono essere influenzati da Arixtra.

Gravidanza e allattamento
Arixtra non deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza se non espressamente necessario. Durante l'assunzione di Arixtra non è raccomandabile l'allattamento al seno. Se è **in corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta **allattando con latte materno**, **chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.**

Arixtra contiene sodio
Ciascuna dose di questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

La siringa di Arixtra contiene lattice

Il copri-ago della siringa contiene lattice che ha il potenziale per provocare reazioni allergiche negli individui sensibili al lattice.
➔ **Informi il medico in caso di allergia al lattice prima di essere trattato con Arixtra.**

3. Come usare Arixtra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno, che deve essere iniettata, all'incirca alla stessa ora, ogni giorno.

Se ha una malattia renale, la dose può essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno.

Come viene somministrato Arixtra
- Arixtra è somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) in una plica cutanea nell'area addominale inferiore. Le siringhe sono preriempite con l'esatta dose necessaria. Le

siringhe per il dosaggio da 2,5 mg e da 1,5 mg sono diverse. **Per le "Istruzioni per l'uso" punto per punto vedere retro del foglio.**
- **Non** inietti Arixtra nel muscolo.

Per quanto tempo deve essere assunto Arixtra
Deve continuare il trattamento con Arixtra per tutto il tempo prescritto dal medico, poiché Arixtra previene lo sviluppo di malattie gravi.

Se inietta una dose eccessiva di Arixtra
Contatti il medico o il farmacista al più presto per avere un parere, in quanto ciò comporta un aumento del rischio di emorragie.

Se dimentica di prendere Arixtra
- **Si somministri la dose non appena se ne ricorda**. **Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**
- **Se non è sicuro di cosa deve fare,** consulti il medico o farmacista.

Non smetta di usare Arixtra senza parere medico
Se interrompe il trattamento prima di quando prescritto dal medico, lei è a rischio di sviluppare un coagulo di sangue in una vena delle gambe o nei polmoni. **Contatti il medico o il farmacista prima di interrompere il trattamento.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni per le quali è necessario chiedere soccorso

Gravi reazioni allergiche (anafilassi): sono molto rare nelle persone che assumono Arixtra (fino ad 1 persona su 10.000). I sintomi includono:

- gonfiore, talvolta del volto o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nella deglutizione o nella respirazione
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** nel caso avverta tali sintomi. **Smetta di prendere Arixtra**.

Effetti indesiderati comuni
Possono interessare **più di una persona su 100** trattate con Arixtra:

- **sanguinamento** (per esempio nel sito dell'operazione, di una preesistente ulcera dello stomaco, dal naso, dalle gengive, sangue nelle urine, tosse con sangue, sanguinamento dagli occhi, sanguinamento negli spazi articolari, sanguinamento interno nell'utero)
- **accumulo di sangue localizzato** (in qualsiasi organo/tessuto corporeo)
- **anemia** (una riduzione del numero dei globuli rossi)
- **lividi**.

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare **fino ad una persona su 100** trattate con Arixtra:

- gonfiore (*edema*)
- sentirsi male o stare male (nausea o vomito)
- mal di testa

- dolore
- dolore al torace
- mancanza di respiro
- arrossamenti o prurito della pelle
- trasudamento di liquidi dalla ferita di un intervento chirurgico
- febbre
- riduzione o aumento del numero delle piastrine (elementi del sangue necessari per la coagulazione)
- aumento di alcune sostanze (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare **fino a una persona su 1.000** trattate con Arixtra:

- reazioni allergiche (inclusi prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- sanguinamento interno cerebrale, epatico o addominale
- ansia o confusione
- svenimenti o capogiro, pressione sanguigna bassa
- sonnolenza o stanchezza
- vampate di calore
- tosse
- dolore alle gambe o dolore allo stomaco
- diarrea o stipsi
- cattiva digestione
- dolore e gonfiore al sito di iniezione
- infezione delle ferite
- aumento della bilirubina (sostanza prodotta dal fegato) nel sangue
- aumento del valore dell'azoto non proteico nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue
- dolore nella parte superiore dello stomaco o bruciore di stomaco.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arixtra

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.
- Arixtra non deve essere conservato in frigorifero.

Non usi questo medicinale:
- dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio
- se nota la presenza nella soluzione di particelle, o se la soluzione ha un colore anomalo
- se nota che la siringa è danneggiata
- se ha aperto una siringa e non la usa immediatamente.

Smaltimento delle siringhe:
Non getti alcun medicinale o siringa nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arixtra

- Il principio attivo è 1,5 mg di fondaparinux sodico in 0,3 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, e acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH (vedere paragrafo 2).

Arixtra non contiene alcun prodotto di origine animale.

Descrizione dell'aspetto di Arixtra e contenuto della confezione

Arixtra è una soluzione iniettabile chiara ed incolore. È fornito di una siringa pre-riempita, mono-uso, completa di un sistema di protezione che è stato disegnato per proteggere dalle punture accidentali da ago dopo l'uso. È disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe pre-riempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Produttore:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francia.

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Magyarország
Viatris 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
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

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

Questo foglio è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

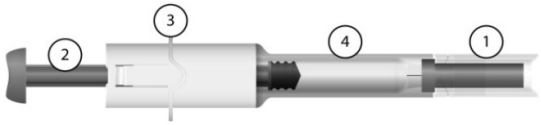
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

Tipi di siringa di sicurezza

Ci sono due tipi di siringa di sicurezza utilizzati per Arixtra, disegnati per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Un tipo di siringa è provvisto di un sistema **automatico** di protezione dell'ago e l'altro tipo di un sistema **manuale** di protezione dell'ago.

Parti delle siringhe:
① Copriago
② Pistone
③ Impugnatura
④ Manicotto di sicurezza

Figura 1. Siringa con un sistema **automatico** di protezione dell'ago



Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago

Figura 2. Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago

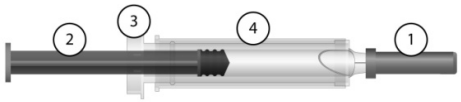
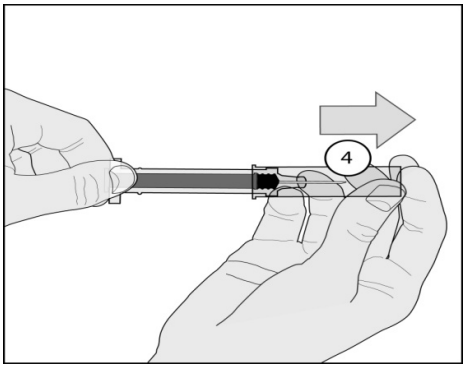


Figura 3. Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago che mostra il manicotto di sicurezza che ricopre l'ago **DOPO L'USO**



GUIDA ALL'USO DI ARIXTRA PUNTO PER PUNTO

Istruzioni per l'uso
Queste istruzioni sono valide per entrambi i tipi di siringhe (sistema di protezione dell'ago automatico e manuale)
Laddove le istruzioni per ciascuna siringa siano diverse questo viene specificato chiaramente.

1. Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone e poi le asciughi con una salvietta.

2. Estragga la siringa dall'astuccio e controlli che:
- la data di scadenza non sia trascorsa
- la soluzione sia limpida ed incolore e non contenga particelle
- la siringa non sia stata aperta o danneggiata

3. Si metta seduto o sdraiato in posizione comoda.
Scelga un punto nell'area addominale inferiore, ad almeno 5 cm al di sotto dell'ombelico (figura **A**).
Alterni il lato sinistro e destro dell'area addominale inferiore ad ogni iniezione. Questo aiuterà a ridurre il disagio nel sito d'iniezione.
Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiere o il medico per un consiglio.

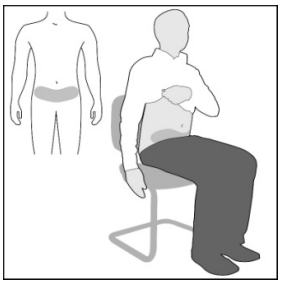


Figura A

4. Pulisca il punto dove fare l'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.

5. Rimuova il copriago, prima ruotandolo (Figura **B1**) e poi tirandolo via dritto dal corpo della siringa (figura **B2**).
Elimini il copriago.

Nota importante

- **Non tocchi l'ago** e faccia in modo che non venga in contatto con altre superfici prima dell'iniezione.
- La presenza di una piccola bolla di aria nella siringa è normale. **Non cerchi di rimuovere le piccole bolle d'aria prima di eseguire l'iniezione** per essere sicuro di non perdere prodotto.

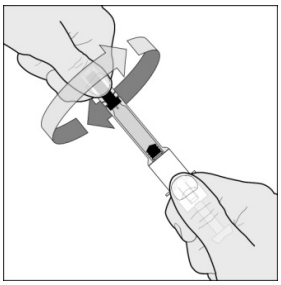


Figura B1

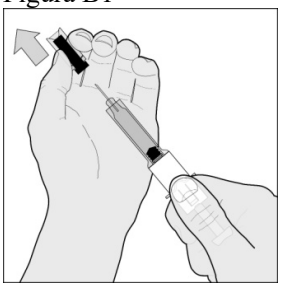


Figura B2

6. Pizzichi leggermente la zona di cute disinfettata per formare una plica. Trattenga la plica tra pollice e indice durante tutta l'iniezione (figura **C**).

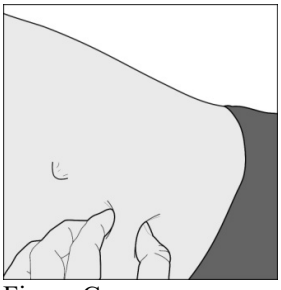


Figura C

7. Tenga saldamente la siringa tra le dita.
Inserisca perpendicolarmente (con un angolo di 90°) nella plica cutanea tutta la lunghezza dell'ago (figura **D**).

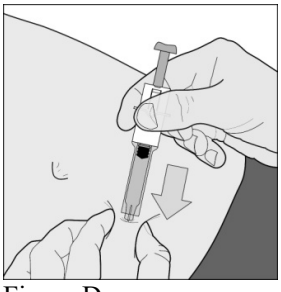


Figura D

8. Inietti TUTTO il contenuto della siringa spingendo il pistone verso il basso fino a fine corsa (figura **E**).

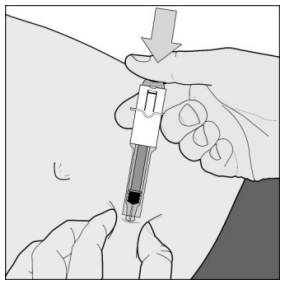


Figura E

Siringa con sistema automatico

9. Rilasci il pistone e l'ago si ritirerà automaticamente dalla cute nel manicotto di sicurezza dove rimarrà chiuso definitivamente (figura **F**).

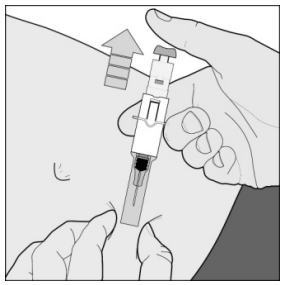


Figura F

Siringa con sistema manuale

10. Dopo l'iniezione tenere la siringa in una mano tenendo fermo il manicotto di sicurezza, utilizzare l'altra mano per tenere l'impugnatura e tirare indietro con fermezza. Questo sblocca il manicotto. Far scivolare il manicotto attraverso il corpo della siringa fino a quando non scatta in posizione sopra l'ago. Questo è mostrato nella figura **3** all'inizio di queste istruzioni.

Non gettare la siringa usata nei rifiuti domestici. Elimini la siringa usata seguendo le istruzioni fornite dal medico o dal farmacista.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. **Cos'è Arixtra e a che cosa serve**
2. **Cosa deve sapere prima di usare Arixtra**
3. **Come usare Arixtra**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Arixtra**
6. **Contenuto della confezione e altre informazioni**

1. Cos'è Arixtra e a che cosa serve

Arixtra è un medicinale che aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (*agente antitrombotico*).

Arixtra contiene una sostanza sintetica chiamata fondaparinux sodico. Essa agisce inibendo l'attività del fattore della coagulazione Xa ("dieci-A") nel sangue, prevenendo in tal modo la formazione di coaguli di sangue (*trombosi*) nei vasi sanguigni.

Arixtra è usato per:
- prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe o dei polmoni dopo chirurgia ortopedica (come interventi all'anca o al ginocchio) o dopo chirurgia addominale;
- prevenire la formazione di coaguli di sangue durante e subito dopo un periodo di mobilità limitata a causa di una malattia acuta;
- il trattamento di alcune tipologie di attacco cardiaco o angina grave (dolore provocato dal restringimento delle arterie del cuore);
- il trattamento dei coaguli di sangue nei vasi sanguigni che sono vicini alla superficie della pelle delle gambe (*trombosi venosa superficiale*).

2. Cosa deve sapere prima di usare Arixtra

Non usi Arixtra:
- **se è allergico** al fondaparinux sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- **se ha abbondanti perdite di sangue;**
- **se ha un'infezione batterica al cuore**
- **se ha una malattia renale molto grave**.

→ **Informi il medico** se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare. In tal caso, **non** deve usare Arixtra.

Faccia particolare attenzione con Arixtra:
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Arixtra:
- **se ha precedentemente sofferto di complicanze durante il trattamento con eparina o con medicinali simili all'eparina che hanno portato alla diminuzione delle piastrine (trombocitopenia indotta da eparina)**
- **se è a rischio di sanguinamenti incontrollati** (*emorragie*) che includano:
  - **ulcera gastrica**
  - **malattie emorragiche**
  - **emorragie cerebrali** recenti (*sanguinamenti intracranici*)
  - **interventi chirurgici recenti** al cervello, alla colonna vertebrale oppure agli occhi;
- **se ha una grave malattia al fegato**
- **se ha una malattia ai reni**
- **se ha 75 anni o più**
- **se pesa meno di 50 kg.**

→ **Informi il medico** se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare.

Bambini e adolescenti
L'uso di Arixtra non è stato sperimentato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 17 anni.

Altri medicinali e Arixtra
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include anche quelle acquistate senza una prescrizione. Alcuni altri medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Arixtra oppure possono essere influenzate da Arixtra.

Gravidanza e allattamento
Arixtra non deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza se non espressamente necessario. Durante l'assunzione di Arixtra non è raccomandabile l'allattamento al seno. Se è **corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta **allattando con latte materno**, **chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.**

Arixtra contiene sodio
Ciascuna dose di questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

La siringa di Arixtra può contenere lattice

Il copri-ago della siringa può contenere lattice che ha il potenziale per provocare reazioni allergiche negli individui sensibili al lattice.
➔ **Riferire al medico in caso di allergia al lattice prima di essere trattato con Arixtra.**

3. Come usare Arixtra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno, che deve essere iniettata, all'incirca alla stessa ora, ogni giorno.

Se ha una malattia renale, la dose può essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno.

Come viene somministrato Arixtra
- Arixtra va somministrato con una iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*) in una plica cutanea nell'area addominale inferiore. Le siringhe sono preriempite con l'esatta dose necessaria. Le siringhe per il dosaggio da 2,5 mg e da 1,5 mg sono diverse. **Per le "Istruzioni per l'uso"**

punto per punto vedere retro del foglio. Per il trattamento di alcune tipologie di attacchi cardiaci, l'operatore sanitario può somministrare la prima dose in una vena (*via endovenosa*).
- **Non** inietti Arixtra nel muscolo.

Per quanto tempo deve essere assunto Arixtra
Deve continuare il trattamento con Arixtra per tutto il tempo prescritto dal medico, poiché Arixtra previene lo sviluppo di patologie gravi.

Se inietta una dose eccessiva di Arixtra
Contatti il medico o il farmacista al più presto per avere un parere, in quanto ciò comporta un aumento del rischio di emorragie.

Se dimentica di prendere Arixtra
- **Si somministri la dose non appena se ne ricorda. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**
- **Se non è sicuro di cosa deve fare**, consulti il medico o il farmacista.

Non smetta di usare Arixtra senza parere medico
Se interrompe il trattamento prima di quando prescritto dal medico, lei è a rischio di sviluppare un coagulo ematico in una vena delle gambe o dei polmoni. **Contatti il medico o il farmacista prima di interrompere il trattamento.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni per le quali è necessario chiedere soccorso

Gravi reazioni allergiche (anafilassi): sono molto rare nelle persone che assumono Arixtra (fino ad 1 su 10.000). I sintomi includono:
- gonfiore, talvolta del volto o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nella deglutizione o nella respirazione
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** nel caso avverta tali sintomi. **Smetta di prendere Arixtra**.

Effetti indesiderati comuni
Possono interessare **più di una persona su 100** trattate con Arixtra:
- **sanguinamento** (per esempio nel sito di una operazione, di una preesistente ulcera dello stomaco, dal naso, dalle gengive, sangue nelle urine, tosse con sangue, sanguinamento dagli occhi, sanguinamento negli spazi articolari, sanguinamento interno nell'utero)
- **accumulo di sangue localizzato** (in qualsiasi organo/tessuto corporeo)
- **anemia** (una riduzione del numero dei globuli rossi)
- **lividi**.

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare **fino a una persona su 100** trattate con Arixtra:
- gonfiore (*edema*)
- sentirsi male o stare male (nausea o vomito)
- mal di testa
- dolore
- dolore al torace
- mancanza di respiro

- arrossamenti o prurito della pelle
- trasudamento di liquidi dalla ferita di un intervento chirurgico
- febbre
- riduzione o aumento del numero delle piastrine (elementi del sangue necessari per la coagulazione)
- aumento di alcune sostanze chimiche (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare **fino a una persona su 1.000** trattate con Arixtra:
- reazioni allergiche (inclusi prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- sanguinamento interno cerebrale, epatico o addominale
- ansia o confusione
- svenimenti o capogiro, pressione sanguigna bassa
- sonnolenza o stanchezza
- vampate di calore
- tosse
- dolore alle gambe o dolore allo stomaco
- diarrea o stipsi
- cattiva digestione
- dolore e gonfiore al sito di iniezione
- infezione delle ferite
- aumento della bilirubina (una sostanza prodotta dal fegato) nel sangue
- aumento del valore dell'azoto non proteico nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue
- dolore nella parte superiore dello stomaco o bruciore di stomaco.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arixtra

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare
- Arixtra non deve essere conservato in frigorifero.

Non usi questo medicinale:
- Dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sull'astuccio
- se nota la presenza nella soluzione di particelle, o se la soluzione ha un colore anomalo
- se nota che la siringa è danneggiata
- se ha aperto una siringa e non la usa immediatamente.

Smaltimento delle siringhe
Non getti alcun medicinale o siringa nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arixtra
- Il principio attivo è 2,5 mg di fondaparinux sodico in 0,5 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, e acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH (vedere paragrafo 2).

Arixtra non contiene alcun prodotto di origine animale.

Descrizione dell'aspetto di Arixtra e contenuto della confezione

Arixtra è una soluzione iniettabile chiara ed incolore. È fornito di una siringa pre-riempita, mono-uso, completa di un sistema di protezione che è stato disegnato per proteggere dalle punture accidentali da ago dopo l'iniezione. È disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe pre-riempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Produttore:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francia.

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Magyarország
Viatris 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
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

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

Questo foglio è stato aggiornato il

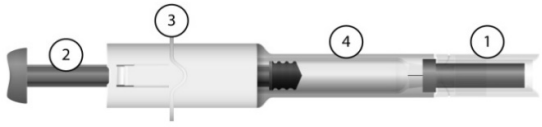
Altre fonti di informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

Tipi di siringa di sicurezza

Ci sono due tipi di siringa di sicurezza utilizzati per Arixtra, disegnati per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Un tipo di siringa è provvisto di un sistema **automatico** di protezione dell'ago e l'altro tipo di un sistema **manuale** di protezione dell'ago.

Parti delle siringhe:
① Copriago
② Pistone
③ Impugnatura
④ Manicotto di sicurezza

Figura 1. Siringa con un sistema **automatico** di protezione dell'ago



Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago

Figura 2. Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago

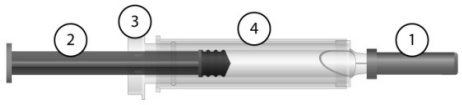
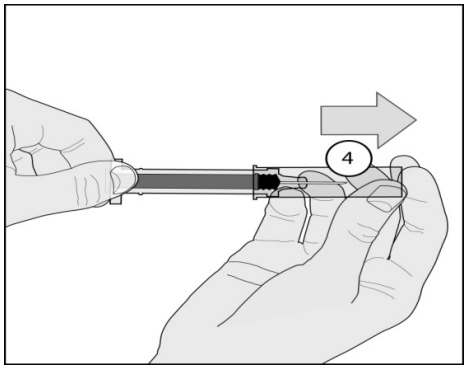


Figura 3. Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago che mostra il manicotto di sicurezza che ricopre l'ago **DOPO L'USO**



GUIDA ALL'USO DI ARIXTRA PUNTO PER PUNTO

Istruzioni per l'uso
Queste istruzioni sono valide per entrambi i tipi di siringhe (sistema di protezione dell'ago automatico e manuale)
Laddove le istruzioni per ciascuna siringa siano diverse questo viene specificato chiaramente.

1. Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone e poi le asciughi con una salvietta.

2. Estragga la siringa dall'astuccio e controlli che:
- la data di scadenza non sia trascorsa
- la soluzione sia chiara ed incolore e non contenga particelle
- la siringa non sia stata aperta o danneggiata

3. Si metta seduto o sdraiato in posizione comoda.
Scelga un punto nell'area addominale inferiore, ad almeno 5 cm al di sotto dell'ombelico (figura A).
Alterni il lato sinistro e destro dell'area addominale inferiore ad ogni iniezione. Questo aiuterà a ridurre il fastidio al sito d'iniezione.
Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiere o il medico per un consiglio.

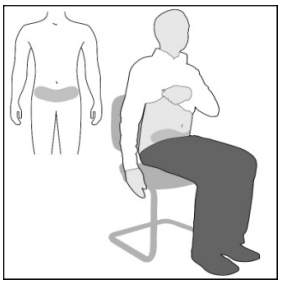


Figura A

4. Pulisca il punto dove fare l'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.

5. Rimuova il copriago, prima ruotandolo (figura **B1**) e poi tirandolo via dritto dal corpo della siringa (figura **B2**).
Elimini il copriago.

Nota importante

- **Non tocchi l'ago** e faccia in modo che non venga in contatto con altre superfici prima dell'iniezione.
- La presenza di una piccola bolla di aria nella siringa è normale. **Non cerchi di rimuovere le piccole bolle d'aria prima di eseguire l'iniezione** per essere sicuro di non perdere prodotto.

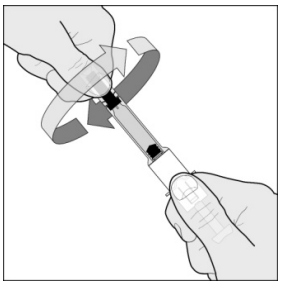


Figura B1

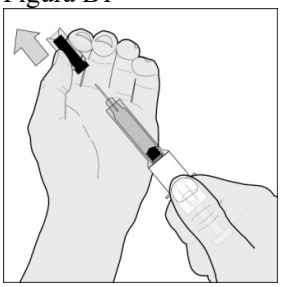


Figura B2

6. Pizzichi leggermente la zona di cute disinfettata per formare una plica. Trattenga la plica tra pollice e indice durante tutta l'iniezione (figura **C**).

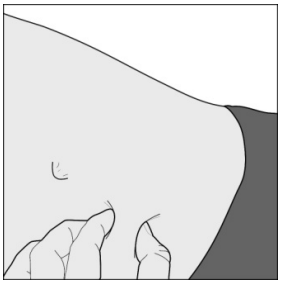


Figura C

7. Tenga saldamente la siringa tra le dita.
Inserisca perpendicolarmente (con un angolo di 90°) nella plica cutanea tutta la lunghezza dell'ago (figura **D**).

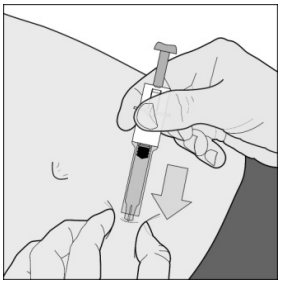


Figura D

8. Inietti TUTTO il contenuto della siringa spingendo il pistone verso il basso fino a fine corsa (figura **E**).

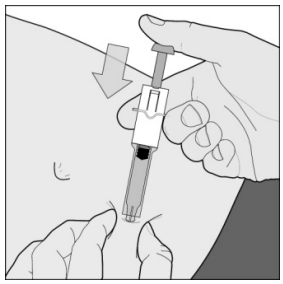


Figura E

Siringa con sistema automatico

9. Rilasci il pistone e l'ago si ritirerà automaticamente dalla cute nel manicotto di sicurezza dove rimarrà chiuso definitivamente (figura **F**).

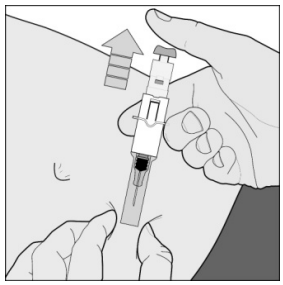


Figura F

Siringa con sistema manuale

10. Dopo l'iniezione tenere la siringa in una mano tenendo fermo il manicotto di sicurezza, utilizzare l'altra mano per tenere l'impugnatura e tirare indietro con fermezza. Questo sblocca il manicotto. Far scivolare il manicotto attraverso il corpo della siringa fino a quando non scatta in posizione sopra l'ago. Questo è mostrato nella figura **3** all'inizio di queste istruzioni

Non gettare la siringa usata nei rifiuti domestici. Elimini la siringa usata seguendo le istruzioni fornite dal medico o dal farmacista.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Arixtra 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile
Arixtra 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile
fondaparinux sodico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene imporatanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. **Cos'è Arixtra e a che cosa serve**
2. **Cosa deve sapere prima di usare Arixtra**
3. **Come usare Arixtra**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Arixtra**
6. **Contenuto della confezione e altre informazioni**

1. Cos'è Arixtra e a che cosa serve

Arixtra è un medicinale che aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (*agente antitrombotico*).

Arixtra contiene una sostanza sintetica chiamata fondaparinux sodico. Essa agisce inibendo l'attività del fattore della coagulazione Xa ("dieci-A") nel sangue, prevenendo in tal modo la formazione di coaguli di sangue (*trombosi*) nei vasi sanguigni.

Arixtra è usato per trattare adulti che presentano coaguli di sangue nei vasi delle gambe (*trombosi venosa profonda*) **e/o dei polmoni** (*embolia polmonare*).

2. Cosa deve sapere prima di usare Arixtra

Non usi Arixtra:
- **se è allergico** al fondaparinux sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- **se ha abbondanti perdite di sangue;**
- **se ha un'infezione batterica al cuore;**
- **se ha una malattia renale molto grave**.

→ **Informi il medico** se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare. In tal caso, **non** deve usare Arixtra.

Faccia particolare attenzione con Arixtra:
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Arixtra:
- **se ha precedentemente sofferto di complicanze durante il trattamento con eparina o con medicinali simili all'eparina che hanno portato alla diminuzione delle piastrine (trombocitopenia indotta da eparina)**
- se è a rischio di **sanguinamenti incontrollati** (*emorragie*) che includano:
  - **ulcera gastrica**,
  - **malattie emorragiche**

- **emorragie cerebrali** recenti (*sanguinamenti intracranici*),
- **interventi chirurgici recenti** al cervello, alla colonna vertebrale oppure agli occhi;

- **se ha una grave malattia al fegato**;
- **se ha una malattia ai reni**;
- **se ha 75 anni o più**;

→ **Informi il medico** se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare.

Bambini e adolescenti
L'uso di Arixtra non è stato sperimentato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 17 anni.

Altri medicinali e Arixtra
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include anche quelli acquistati senza una prescrizione. Alcuni altri medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Arixtra oppure possono essere influenzate da Arixtra.

Gravidanza e allattamento
Arixtra non deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza se non espressamente necessario. Durante l'assunzione di Arixtra non è raccomandabile l'allattamento al seno. Se è **corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta **allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.**

Arixtra contiene sodio
Ciascuna dose di questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

La siringa di Arixtra contiene lattice

Il copri-ago della siringa contiene lattice che ha il potenziale per provocare reazioni allergiche negli individui sensibili al lattice.
➔ **Riferire al medico in caso di allergia al lattice prima di essere trattato con Arixtra.**

3. Come usare Arixtra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il suo peso	**Dose usuale**
Meno di 50 kg	5 mg al giorno
Tra 50 e 100 kg	7,5 mg al giorno
Al di sopra di 100 kg	10 mg al giorno. Questa dose può essere ridotta a 7,5 mg al giorno in caso di malattia renale di grado moderato.

L'iniezione deve essere fatta tutti i giorni circa alla stessa ora.

Come viene somministrato Arixtra
- Arixtra è da somministrarsi con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) in una plica cutanea nell'area addominale inferiore. Le siringhe sono preriempite con l'esatta dose necessaria. Le siringhe per i dosaggi da 5 mg, 7,5 mg e 10 mg sono diverse. **Per le "Istruzioni per l'uso" punto per punto vedere retro del foglio.**
- **Non** inietti Arixtra nel muscolo.

Per quanto tempo deve essere assunto Arixtra
Deve continuare il trattamento con Arixtra per tutto il tempo prescritto dal medico, poiché Arixtra previene lo sviluppo di patologie gravi.

Se inietta una dose eccessiva di Arixtra
Contatti il medico o il farmacista al più presto per avere un parere in quanto ciò comporta un aumento del rischio di emorragie.

Se dimentica di prendere Arixtra
- **Si somministri la dose non appena se ne ricorda. Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**
- **Se non è sicuro di cosa deve fare**, consulti il medico o farmacista.

Non smetta di usare Arixtra senza parere medico
Se interrompe il trattamento prima di quando prescritto dal medico, il coagulo di sangue può non essere trattato adeguatamente e lei è anche a rischio di sviluppare un nuovo coagulo di sangue in una vena delle gambe o nei polmoni. **Contatti il medico o il farmacista prima di interrompere il trattamento.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Arixtra può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Condizioni per le quali è necessario chiedere soccorso

Gravi reazioni allergiche (anafilassi): sono molto rare nelle persone che assumono Arixtra (fino ad 1 su 10.000). I sintomi includono:
- gonfiore, talvolta del volto o della bocca (*angioedema*), che causa difficoltà nella deglutizione o nella respirazione
- collasso.

➔ **Contatti immediatamente il medico** nel caso avverta tali sintomi. **Smetta di prendere Arixtra**.

Effetti indesiderati comuni
Possono interessare **più di una persona su 100** trattate con Arixtra:
- **sanguinamento** (per esempio nel sito dell'operazione, di una preesistente ulcera dello stomaco, dal naso, dalle gengive, sangue nelle urine, tosse con sangue, sanguinamento dagli occhi, sanguinamento negli spazi articolari, sanguinamento interno nell'utero))
- **accumulo di sangue localizzato** (in qualsiasi organo/tessuto corporeo)
- **anemia** (una riduzione del numero dei globuli rossi)
- **lividi**.

Effetti indesiderati non comuni
Possono interessare **fino ad una persona su 100** trattate con Arixtra:
- gonfiore (*edema*)
- mal di testa
- dolore
- dolore al torace
- mancanza di respiro
- arrossamenti o prurito della pelle
- trasudamento di liquidi dalla ferita di un intervento chirurgico
- febbre
- sentirsi male o stare male (nausea o vomito)
- riduzione o aumento del numero delle piastrine (elementi del sangue necessari per la coagulazione)
- aumento di alcune sostanze (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari
Possono interessare fino ad **una persona su 1.000** trattate con Arixtra:

- reazioni allergiche (inclusi prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- sanguinamento interno cerebrale, epatico o addominale
- ansia o confusione
- svenimenti o vertigine, pressione sanguigna bassa
- sonnolenza o stanchezza
- vampate di calore
- tosse
- dolore e gonfiore in sede di iniezione,
- infezione delle ferite
- incremento del valore dell'azoto non proteico nel sangue.
- dolore alle gambe o dolore allo stomaco
- cattiva digestione
- diarrea o stipsi
- aumento della bilirubina (sostanza prodotta dal fegato) nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue
- dolore nella parte superiore dello stomaco o bruciore di stomaco.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.
Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Arixtra

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.
- Arixtra non deve essere conservato in frigorifero.

Non usi questo medicinale:
- dopo data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio
- se nota la presenza nella soluzione di particelle o se la soluzione ha un colore anomalo se nota che la siringa è danneggiata;
- se ha aperto una siringa e non la usa immediatamente.

Smaltimento delle siringhe:
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Arixtra
Il principio attivo è:
- 5 mg di fondaparinux sodico in 0,4 ml di soluzione iniettabile
- 7,5 mg di fondaparinux sodico in 0,6 ml di soluzione iniettabile
- 10 mg di fondaparinux sodico in 0,8 ml di soluzione iniettabile

Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, e acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH (vedere paragrafo 2).

Arixtra non contiene alcun prodotto di origine animale.

Descrizione dell'aspetto di Arixtra e contenuto della confezione
Arixtra è una soluzione iniettabile chiara da incolore a giallo pallido. È fornito di una siringa pre-riempita, mono-uso, completa di un sistema di protezione che è stato disegnato per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.
È disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe pre-riempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Produttore:
Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francia.

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Magyarország
Viatris 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
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

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

Questo foglio è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

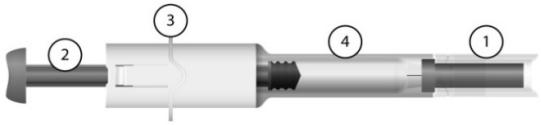
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

Tipi di siringa di sicurezza

Ci sono due tipi di siringa di sicurezza utilizzati per Arixtra, disegnati per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Un tipo di siringa è provvisto di un sistema **automatico** di protezione dell'ago e l'altro tipo di un sistema **manuale** di protezione dell'ago.

Parti delle siringhe:
① Copriago
② Pistone
③ Impugnatura
④ Manicotto di sicurezza

Figura 1. Siringa con un sistema **automatico** di protezione dell'ago



Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago

Figura 2. Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago

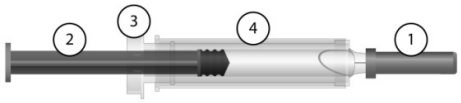
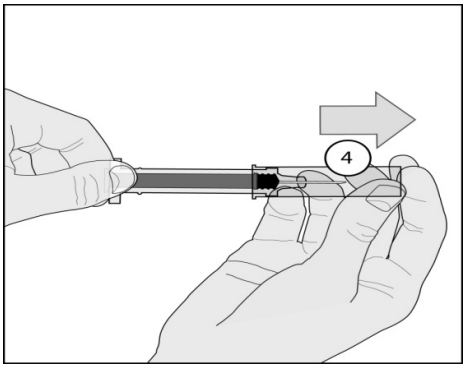


Figura 3. Siringa con un sistema **manuale** di protezione dell'ago che mostra il manicotto di sicurezza che ricopre l'ago **DOPO L'USO**



GUIDA ALL'USO DI ARIXTRA PUNTO PER PUNTO

Istruzioni per l'uso
Queste istruzioni sono valide per entrambi i tipi di siringhe (sistema di protezione dell'ago automatico e manuale)
Laddove le istruzioni per ciascuna siringa siano diverse questo viene specificato chiaramente.

1. **Si lavi le mani accuratamente** con acqua e sapone e poi le asciughi con una salvietta.

2. **Estragga la siringa dall'astuccio e controlli che:**
   - la data di scadenza non sia trascorsa
   - la soluzione sia limpida e da incolore a giallo pallido e non contenga particelle
   - la siringa non sia stata aperta o danneggiata

3. Si metta seduto o sdraiato in posizione comoda. Scelga un punto nell'area addominale inferiore, ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico (figura **A**). Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiera o il medico per altre istruzioni.
Alterni il lato sinistro e destro dell'area addominale inferiore ad ogni iniezione. Questo aiuterà a ridurre il fastidio al sito d'iniezione.
Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiere o il medico per un consiglio.

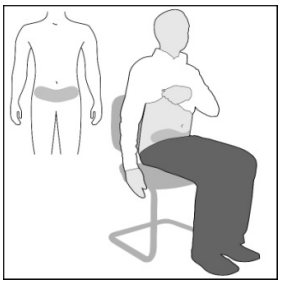


Figura A

4. Pulisca il punto dove fare l'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.

5. Rimuova il copriago, prima ruotandolo (figura **B1**), e poi tirandolo via dritto dal corpo della siringa (figura **B2**).
Elimini il copriago.

Nota importante
- **Non tocchi l'ago** e faccia in modo che non venga in contatto con altre superfici prima dell'iniezione.
- La presenza di una piccola bolla di aria nella siringa è normale. **Non cerchi di rimuovere le piccole bolle d'aria prima di eseguire l'iniezione** per essere sicuro di non perdere prodotto.

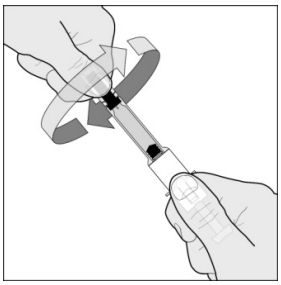


Figura B1

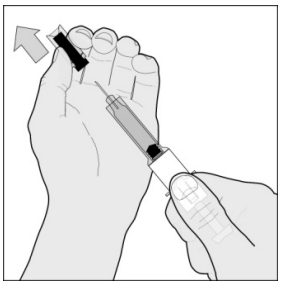


Figura B2

6. Pizzichi leggermente la zona di cute disinfettata per formare una plica. Trattenga la plica tra pollice e indice durante tutta l'iniezione (figura **C**).

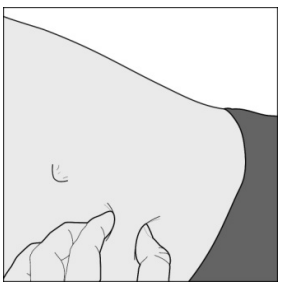


Figura C

7. Tenga saldamente la siringa tra le dita.
Inserisca perpendicolarmente (con un angolo di 90°) nella plica cutanea tutta la lunghezza dell'ago (figura **D**).

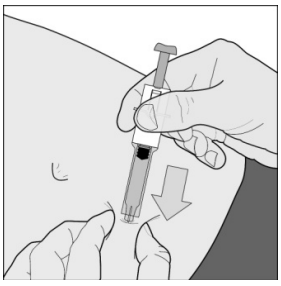


Figura D

8. Inietti TUTTO il contenuto della siringa spingendo il pistone verso il basso fino a fine corsa. (figura **E**).

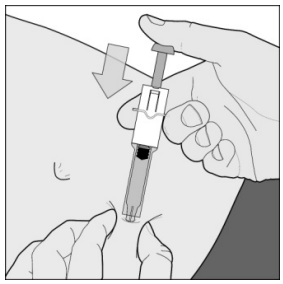


Figura E

Siringa con sistema automatico

9. Rilasci il pistone e l'ago si ritirerà automaticamente dalla cute nel manicotto di sicurezza dove rimarrà chiuso definitivamente (figura **F**).

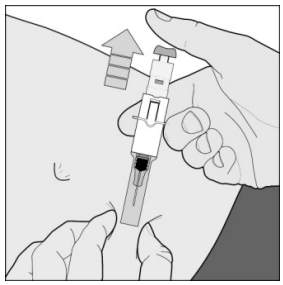


Figura F

Siringa con sistema manuale

10. Dopo l'iniezione tenere la siringa in una mano tenendo fermo il manicotto di sicurezza, utilizzare l'altra mano per tenere l'impugnatura e tirare indietro con fermezza. Questo sblocca il manicotto. Far scivolare il manicotto attraverso il corpo della siringa fino a quando non scatta in posizione sopra l'ago. Questo è mostrato nella figura **3** all'inizio di queste istruzioni.

Non gettare la siringa usata nei rifiuti domestici. Elimini la siringa usata seguendo le istruzioni fornite dal medico o dal farmacista.