

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARİXTRA 2.5 mg/0.5 ml enjeksiyonluk solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

0,5 ml içinde:

Fondaparinaks (INN) 2.5 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 4,2 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Subkütan ve intravenöz kullanım için berrak ve renksiz enjeksiyonluk çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Aşağıda belirtilen alt ekstremitelerle ilgili majör ortopedik cerrahi işlem geçiren hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTO) önlenmesinde:
 - Kalça kırığı (uzamış profilaksi dahil)
 - Kalça ve diz protezinde hareketsiz kalma süresince
- Abdominal cerrahide derin ven trombozu (DVT) riski yüksek hastalarda
- Kararsız anjina ya da ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsünün tedavisinde acil invazif girişim (<120 dk) endikasyonu olmayan hastalarda
- ST yükselmesi olan miyokard infarktüslü hastalarda trombolitik tedavi ile reperfüzyon sağlanan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Venöz tromboembolik olayların önlenmesi:

Ortopedik ve abdominal cerrahi: Önerilen ARİXTRA dozu, postoperatif olarak subkütan enjeksiyonla günde bir kez uygulanan 2.5 mg'dır.

İlk doz, cerrahi girişimin sonlanmasını takiben 6 saatten daha erken verilmemelidir ve ilaç mutlaka hemostazın sağlanmasını takiben uygulanmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedaviye ameliyat sonrası, venöz tromboemboli riski ortadan kalkıncaya ve genellikle hasta ayağa kalkıp yürüyebilir hale gelene kadar en az 5-9 gün devam edilmelidir. Deneyimler VTO riskinin, kalça kırığı cerrahisinden 9 gün sonra hala devam ettiğini göstermiştir. Bu hastalarda, ek olarak 24 güne kadar ARİXTRA ile uzatılmış profilaksi düşünülmelidir (*bkz.* Klinik çalışmalar).

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

Önerilen ARİXTRA dozu, subkütan enjeksiyonla günde bir kez uygulanan 2.5 mg'dır. Tedavi, tanı konduktan sonra mümkün olduğunca çabuk başlatılmalı ve 8 gün kadar ya da hasta taburcu olana kadar devam ettirilmelidir.

Hastaya ARİXTRA kullanımını sırasında perkütan koroner girişim (PCI) uygulanacak ise PCI sırasında standart uygulamaya göre heparin (unfraksiyone heparin (UFH)), son ARİXTRA dozunun uygulanmasından sonra geçen zaman dahil, kanama gelişme riski göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Arter çekilmesi tamamlandıktan sonra subkütan ARİXTRA tedavisine tekrar ne zaman başlanacağı, klinik karara bağlıdır. UA/NSTEMI klinik çalışmasında ARİXTRA tedavisine kılıf çekilmesi tamamlandıktan sonra, 2 saat geçmeden tekrar başlanmamıştır. Koroner arter bypass grefti (CABG) yapılacak hastalara mümkünse ameliyattan önceki 24 saat içinde ARİXTRA verilmemelidir. Ameliyattan 48 saat sonra ARİXTRA'ya tekrar başlanabilir.

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI) tedavisi
Önerilen ARİXTRA dozu günde bir kez 2.5 mg'dir. İlk ARİXTRA dozu intarvenöz yolla, daha sonraki dozlar subkütan yolla uygulanır. Tedavi, tanı konduktan sonra mümkün olduğunca çabuk başlatılmalı ve 8 gün kadar ya da hasta taburcu olana kadar devam ettirilmelidir.

Hastaya ARİXTRA kullanımını sırasında PCI uygulanacak ise PCI sırasında standart uygulamaya göre unfraksiyone heparin (UFH), son ARİXTRA dozunun uygulanmasından sonra geçen zaman dahil, kanama gelişme riski göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Arter çekilmesi tamamlandıktan sonra subkütan ARİXTRA tedavisine tekrar ne zaman başlanacağı, klinik karara bağlıdır. STEMI klinik çalışmasında ARİXTRA tedavisine kılıf çekilmesi tamamlanmasını takiben 3 saat geçmeden tekrar başlanmamıştır.

CABG yapılacak hastalara mümkünse ameliyattan önceki 24 saat içinde ARİXTRA verilmemelidir. Ameliyattan 48 saat sonra ARİXTRA'ya tekrar başlanabilir.

Uygulama şekli:

- Subkütan uygulama

Subkütan enjeksiyon için sağ ve sol anterolateral ile sağ ve sol posterolateral karın duvarları dönüşümlü kullanılmalıdır. Kullanıma hazır şırınga ile uygulama yapılırken tıbbi ürünün kaybını önlemek için enjeksiyondan önce şırınganın içinde bulunan hava kabarcığı dışarı çıkarılmamalıdır. İğne, başparmak ve işaret parmağı arasında tutulan deri boğumuna dikey olarak tümüyle batırılmalıdır. Deri boğumunun tutulması enjeksiyon boyunca sürdürülmelidir.

ARİXTRA bir hekim gözetiminde kullanılmalıdır. Hastalar, sadece hekim uygun olduğuna karar verdiğinde ve gerekli tıbbi takip yapılarak kendi kendilerine enjeksiyon yapabilirler. Uygun subkütan enjeksiyon tekniği öğretilmelidir. Kendi kendine uygulama ile ilgili talimatlar Kullanma Talimatında bulunmaktadır (bkz. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

- İntravenöz uygulama (STEMI hastalarında sadece ilk doz)

Intravenöz uygulama, mevcut bir intravenöz yolla doğrudan veya küçük hacimli (25 veya 50-ml'lik) % 0.9'luk serum fizyolojik seti kullanılarak yapılmalıdır. Tıbbi ürün kaybını önlemek amacıyla, kullanıma hazır şırınganın içindeki hava kabarcığını enjeksiyon öncesinde dışarı çıkarmayınız. Tıbbi ürünün tamamının verildiğinden emin olmak için enjeksiyon tamamlandıktan sonra infüzyon kateteri serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Uygulama küçük hacimli serum fizyolojik seti ile yapılacaksa, infüzyon 1-2 dakikalık sürede yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:**VTO önlenmesi**

30 ml/dak'ya eşit veya bu değerden yüksek kreatinin klerensi olan hastalarda dozajın azaltılması gerekli değildir.

20 ila 30 ml/dak kreatinin klerensi olan ve doktorun trombotik profilaksi faydasının riskinden büyük olduğunu belirlediği hastalarda günde bir kez 1.5 mg'lık veya iki günde bir kez 2.5 mg'lık (her doz yaklaşık 48 saat arayla) bir doz önerilmektedir.

20 ml/dak'dan düşük kreatinin klerensi olan hastalarda fondaparinaks kullanımı önerilmemektedir.

Ameliyat geçiren hastalarda ilk fondaparinaks dozunun zamanlamasına sıkı şekilde uyulmalıdır.

UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi

ARİXTRA kreatin klerensi 20 ml/dk'dan az olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kreatin klerensi 20 ml/dk veya üzerinde olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta dereceli yetersizliklerde ARİXTRA dozunun ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Farmakokinetik özellikler). Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda ARİXTRA dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon (75 yaşın üzerindeki hastalar):

Böbrek fonksiyonları yaşla birlikte azaldığı için, ARİXTRA yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Böbrek yetmezliği, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Cerrahi işlem yapılacak hastalarda, ARİXTRA'nın ilk dozunun zamanlamasına tam olarak uyulması gereklidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer:**Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalar:**

Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalar, artmış kanama riski altındadır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Cerrahi işlem geçirecek hastalarda ARİXTRA'nın ilk dozunun zamanlamasına tam olarak uyulması gereklidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- ARİXTRA veya bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Klinik yönden anlamlı aktif kanama.
- Akut bakteriyel endokardit.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 20 ml/dak.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uygulama yolu - ARİXTRA intramüsküler yolla uygulanmamalıdır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

Kanama

ARİXTRA, konjenital ya da kazanılmış kanama bozuklukları (örn trombosit sayısı <50,000/mm³), aktif ülseratif gastrointestinal hastalık ve yakın zamanda geçirilmiş intrakranial hemoraji ya da

beyin, omurilik ya da göz ameliyatı olan kanama riski artmış hastalarda ve aşağıda tanımlanan özel hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır.

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

-UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi Fondaparınaks eşzamanlı olarak kanama riskini artıran diğer ilaçlar (GPIIb/IIIa inhibitörleri ya da trombolitikler gibi) kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

PCI ve kılavuz kateter trombüs riski

STEMI'de, reperfüzyon için primer PCI geçiren hastalarda, PCI öncesinde ve sırasında fondaparınaks kullanımı önerilmemektedir. Primer olmayan PCI olan UA/NSTEMI ve STEMI hastalarında, PCI sırasında tek antikoagülan olarak fondaparınaks kullanımı önerilmemektedir; bu doğrultuda, UFH, standart uygulamaya göre kullanılmalıdır. (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

Primer olmayan PCI sırasında UFH'nin iki doz rejiminin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, fondaparınaks ile tedavi edilen UA/NSTEMI hastaları 'standart dozda UFH' (medyan doz 85U/kg) ya da 'düşük dozda UFH' (medyan doz 50 U/kg) almak üzere randomize edilmiştir. PCI zamanındaki majör kanamaların insidansı, 'standart dozlu UHF' ile %1.2 ve 'düşük dozlu UFH' ile 1.4'tür (bkz., Klinik Çalışmalar).

Klinik çalışmalar kontrole kıyasla PCI sırasında antikoagülasyon için sadece fondaparınaks ile tedavi edilen hastalarda düşük ancak artmış bir kılavuz kateter trombozu riskini göstermiştir. UA/STEMI'de non-primer PCI'da insidanslar %0.3'e karşı %1.0 iken (enoksaparine karşı fondaparınaks), STEMI'de primer PCI'da %0'a karşı %1.2'dir (kontrole karşı fondaparınaks). Non-primer PCI sırasında "standart doz" ya da "düşük doz" UFH rejimleri kullanmak üzere randomize edilen fondaparınaks ile tedavi edilen UA/NSTEMI hastalarında, kateter trombozu insidansları sırasıyla %0.1 ve %0.5'tir (bkz., Klinik Çalışmalar).

Spinal / epidural anestezi / spinal ponksiyon

Antikoagülan kullanımıyla birlikte uygulanan spinal/epidural anestezi veya spinal ponksiyon, uzun süreli veya kalıcı paraliz ile sonuçlanabilecek epidural veya spinal hematoma riskine yol açabilir. Seyrek görülen bu olayların gelişme riski, postoperatif indwelling epidural kateter kullanımı veya hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıyla daha yüksek olabilir.

Spinal lomber ponksiyon spinal anestezi veya epidural anestezi uygulanan hastalarda, nadroparin enjeksiyonu ile spinal/epidural kateter veya iğnenin yerleştirilmesi ya da çıkarılması arasında en az profilaktik doz için 12 ve tedavi dozu için 24 saat bırakılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda zaman aralığının daha uzun olması düşünülebilir.

Hastalar nörolojik bozukluğun semptom ve bulguları yönünden sık sık izlenmelidir. Eğer nörolojik bir tehlike söz konusu ise acil tedavi gereklidir.

Yaşlı hastalar

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

Düşük vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalar artmış kanama riski altındadır. Vücut ağırlığı azaldıkça, ARİXTRA'nın eliminasyonu azalır. ARİXTRA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek bozukluğu

Fondaparınaksın plazma klerensi, böbrek bozukluğunun şiddetine paralel olarak azalır ve bu durum kanama riskinin artışı ile ilişkilidir (*bkz.* Farmakokinetik özellikler). VTO önlenmesi ile ilgili klinik veriler sınırlı olduğundan, ARİXTRA kreatinin klerensi 20 ml/dk'dan az olan hastalarda kullanılmamalıdır.

UA/NSTEMI ve STEMI tedavisi için, kreatin klerensi 20-50 ml/dk arasında değişen hastalarda ARİXTRA kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlıdır. Bu nedenle hekim tedavinin faydalarının risklerini dengeleyip dengelemediğine karar vermelidir (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli; Farmakokinetik özellikler). Kreatin klerensi 20 ml/dk'nın altında olan hastalarda ARİXTRA kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Şiddetli karaciğer bozukluğu

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda, pıhtılaşma faktörlerinin olası eksikliğine bağlı kanama riskinin artması nedeni ile, uzamış protrombin zamanı olan hastalarda, ARİXTRA kullanımı dikkatle düşünülmelidir (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

Heparin ile İndüklenen Trombositopeni

ARİXTRA trombosit faktör 4'e bağlanmaz ve heparin ile indüklenen trombositopeni (HIT) tip II hastalarının serumları ile çapraz reaksiyon vermez. HIT öyküsü olan hastalarda ilaç dikkatli kullanılmalıdır. ARİXTRA'nın HIT tip II hastaları üzerindeki etkililik ve güvenliliği ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte fondaparınaks ile tedavi edilen hastalarda seyrek HIT bildirimleri mevcuttur. Bugüne dek fondaparınaks tedavisi ve HIT ortaya çıkışı arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

Lateks alerjisi

Kullanıma hazır enjektörün iğne koruyucusu kuru doğal lateks lastik içerebilir. Latekse karşı duyarlı kişilerde allerjik reaksiyona neden olma potansiyeli vardır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fondaparınaks, *in vitro* koşullarda CYP450'leri (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ya da CYP3A4) önemli derecede inhibe etmez. Bu nedenle, ARİXTRA'nın CYP aracılı metabolizmayı inhibe ederek *in vivo* olarak diğer tıbbi ürünler ile etkileşime girmesi beklenmemektedir.

Fondaparınaks ATIII dışında plazma proteinlerine anlamlı düzeyde bağlanmadığından, protein bağlanmasında yer değiştirme yoluyla diğer tıbbi ürünlerle etkileşime girmesi beklenmemektedir.

Fondaparınaks ile yapılan klinik çalışmalarda, fondaparınaksın varfarin (oral antikoagülan), asetilsalisilik asit (trombosit inhibitörü), piroksikam (non-steroidal antiinflamatuvar) ve digoksin (kardiyak glikozid) ile birlikte kullanılması, farmakokinetiğini ya da farmakodinamiğini anlamlı ölçüde etkilememiştir. Ayrıca, fondaparınaks ne varfarinin Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

(INR) aktivitesini, ne asetilsalisilik asit veya piroksikam tedavisi altında kanama zamanını, ne de kararlı durumdaki digoksin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkilememiştir.

Fondaparınaks ve hemoraji riskini artırabilen ilaçlarla eşzamanlı kullanımda kanama riski artar (bkz. bölüm 4.4).

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

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

Aşağıda listelenen bitkilerin tamamı antikoagülan veya antiplatelet etkilere sahip olduğundan, birlikte kullanılmaları fondaparınaksın antikoagülan etkilerini artırabilir.

Alfalfa (kaba yonca), anason, yaban mersini, deniz yosunu, bromelayin, kedi pençesi, kereviz, coleus (kolyoz), cordceps, dong quai, çuha çiçeği yağı, çemen otu, feverfew, sarımsak, zencefil, ginkgo biloba, ginseng, üzüm çekirdeği, yeşil çay, guggul, at kestanesi tohumu, yaban turpu, meyan kökü, prickly ash, kırmızı yonca, reishi, sarı yonca, zerdeçal, aksöğüt

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon :

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların ARİXTRA kullanırken doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekli değildir. ARİXTRA tedavisinin oral kontraseptifler üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

Gebelik dönemi

Fondaparınaksın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fötal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

Fondaparınaksın deney hayvanlarında sütle atıldığı, ancak anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. ARİXTRA tedavisi süresince emzirme tavsiye edilmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da fondaparınaks tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve fondaparınaks tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

(bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Fondaparınaks 2.5 mg güvenliliği 9 gün alt ekstremitte majör ortopedik cerrahisi uygulanan 3.595 hastada, bir haftalık başlangıç profilaksisi ardından 3 hafta tedavi edilen 327 kalça kırığı ameliyatı geçirmiş hastada, 9 gün tedavi edilen 1.407 abdominal cerrahi hastasında ve 14 gün tedavi edilen tromboembolik komplikasyon riski olan 425 tıbbi hastada değerlendirilmiştir.

Klinik çalışma verileri

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Post-operatif yara enfeksiyonları.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, post operatif kanama, hematoma, hematüri, hemoptizi, diş eti kanaması.

Yaygın olmayan: Anemi, kanama (epistaksis, gastrointestinal, hemoptizi, hematüri, hematoma), trombositopeni, trombositemi, trombosit anormallikleri, pıhtılaşma bozukluğu,

Seyrek: İntrakranial/ intraserebral ve retroperitoneal kanama (pazarlama sonrası bildirilen yan etkilerdir.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon (anjioödem ve anaflaktoid/anaflaktik reaksiyon üzerine çok seyrek olarak raporlanan raporlar dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipokalemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Seyrek: Anksiyete, konfüzyon, sersemlik, uyku hali, baş dönmesi

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Seyrek: Karın ağrısı, dispepsi, gastrit, konstipasyon, diyare

Hepatobilyer hastalıkları

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, karaciğer enzimlerinde artış

Seyrek: Bilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ödem

Yaygın olmayan: Ateş, periferik ödem, ödem, yara sekresyonu, göğüs ağrısı

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, bacak ağrısı, bitkinlik, yüzde ani kızarma, senkop, genital ödem.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular

Tavsiye edilenin üzerindeki ARİXTRA dozları kanama riskinde artışa yol açabilir.

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antitrombotik ilaçlar

ATC Kodu: B01A X05

Etki Mekanizması

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

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

Farmakodinamik etkiler

2.5 mg dozunda fondaparınaks, plazmada aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aktif pıhtılaşma zamanı (aPT) veya protrombin zamanı (PT)/(INR) testleri gibi rutin koagülasyon testlerini, kanama zamanını veya fibrinolitik aktiviteyi etkilemez.

Fondaparınaks, heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) hastalarının serumlarıyla çapraz reaksiyona girmez.

Anti-Xa etkinlik

Fondaparinaksın farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri, anti-faktör Xa etkinliği aracılığıyla ölçülen fondaparinaksın plazma konsantrasyonlarına dayanarak ortaya konmuştur. Yalnızca fondaparinaks anti-Xa tayinlerinin kalibrasyonunda kullanılabilir. Heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparinin uluslararası standartları bu kullanım için uygun değildir. Sonuç olarak, fondaparinaks konsantrasyonu, fondaparinaks kalibratör miligram /litre olarak ifade edilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Subkütan uygulamadan sonra fondaparinaks tamamen ve hızlıca absorbe edilir (mutlak biyoyararlanım % 100). Sağlıklı genç bireylerde 2.5 mg ARİXTRA'nın tek subkütan uygulamasını takiben, doruk plazma konsantrasyonuna, ortalama C_{maks} 0.34 mg/L yaklaşık 2 saat sonra ulaşılmıştır. Ortalama C_{maks} değerinin yarısı düzeyindeki plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 25 dakika sonra ulaşılır.

Yaşlı sağlıklı bireylerde, subkütan yolla uygulanan 2-8 mg fondaparinaksın farmakokinetiği doğrusaldır. Günde bir kez yapılan subkütan uygulamayı takiben kararlı durum plazma seviyesi, C_{maks} ve EAA'da 1.3 kat artışla 3 - 4 günde elde edilmiştir.

Subkütan yolla günde bir kez 2.5 mg ARİXTRA kullanan, kalça protezi cerrahisi geçiren hastalarda: C_{maks} (mg/l) - 0.39 (%31), T_{maks} (saat) - 2.8 (%18) ve C_{min} (mg/l) -0.14 (%56) bulunmuştur. Kalça kırığı hastalarında ileri yaşları ile ilişkili olarak fondaparinaks kararlı durum plazma konsantrasyonu C_{maks} (mg/l) - 0.50 (%32) ve C_{min} (mg/l) - 0.19 (%58) bulunmuştur.

Dağılım:

Sağlıklı yetişkinlerde, intravenöz veya subkütan yolla uygulanan fondaparinaks, kararlı ve kararlı olmayan durumda 7 - 11 litre olan sanal dağılım hacminin de gösterdiği gibi büyük oranda kanda ve daha düşük oranda ekstravasküler sıvı içinde dağılmaktadır. Fondaparinaks *in vitro* koşullarda antitrombin III'e (ATIII) yüksek oranda (en az % 94) ve spesifik olarak bağlanır ve trombosit Faktör 4'ü (PF4) içeren diğer plazma proteinlerine önemli düzeyde bağlanmaz. Bu nedenle proteinlere bağlanan diğer tıbbi ürünlerde önemli bir etkileşme beklenmez.

Biyotransformasyon:

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

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

Eliminasyon:

Fondaparinaks büyük oranda idrarla değişmeden atılır. Sağlıklı bireylerde tek subkutan veya intravenöz dozun % 64 - 77'si 72 saat içinde idrarla atılır. Sağlıklı genç bireylerde eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 17 saat ve sağlıklı yaşlı bireylerde ise yaklaşık 21 saattir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ortalama fondaparinaks klerensi 7.82 ml/dk'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu:

Böbrek işlevleri normal (kreatinin klerensi > 80 ml/dak.) olan hastalarla karşılaştırıldığında, plazma klerensi hafif böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 50 - 80 ml/dak.) olan hastalarda 1.2 - 1.4; orta

derecede böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30 - 50 ml/dak.) olan hastalarda ortalama 2 kat düşmüştür. Şiddetli böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) hastalarda plazma klerensi normal böbrek işlevine sahip hastalara göre yaklaşık 5 kat düşmüştür.

İlişkili terminal yarı ömür orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda 29 saat, şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda 72 saat olmuştur.

VTO önlenmesi

Alt ekstremitelerde majör ortopedik cerrahi geçiren (MOSLL) ve fondaparinaks alan hastalardan elde edilen verilere dayanılarak bir popülasyon farmakokinetik modeli geliştirilmiş-ve kreatinin klerensi 23.5 ml/dk'ya kadar düşen hastalar da modele dahil edilmiştir. Bu modeli kullanan farmakokinetik simülasyonlar, kreatinin klerensi 20-30 ml/dk olan hastalarda günde 1.5 mg ya da günün başına 2.5 mg doz ile beklenen ortalama fondaparinaks maruziyetinin hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30-80 ml/dk) hastalarda günde 2.5 mg dozda beklenen maruziyet ile benzer olduğunu göstermiştir.

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda fondaparinaks farmakokinetiği ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Çocuklar:

Fondaparinaksın farmakokinetik parametreleri 24 pediatrik hastanın (1-18 yaş) kan örnekleri ile yapılan popülasyon farmakokinetik analizi ile çalışılmıştır. Pediatrik hastalara günde bir kez 0.1 mg/kg subkutan fondaparinaks uygulaması yetişkinlerde DVT ya da PE tedavisinde önerilen doz ile benzer maruziyete yol açmıştır (bkz. Klinik Çalışmalar).

Yaşlılar:

75 yaş üzeri bireylerde fondaparinaks eliminasyonu uzamıştır. Kalça kırığı cerrahisi veya elektif kalça cerrahisinde ARİXTRA 2.5 mg profilaksisini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, 65 yaş altındaki hastalara kıyasla 75 yaş üstündeki hastalarda total klerensin yaklaşık % 25 daha düşük olduğu görülmüştür.

Cinsiyet:

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

İrk:

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

Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalarda fondaparinaks sodyumun total klerensi yaklaşık % 30 oranında azalmaktadır. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Klinik çalışmalar

Alt ekstremitelerde, majör ortopedik cerrahi işlem geçiren hastalarda 9 gün kadar süren tedaviyle venöz tromboembolik vakaların (VTO) önlenmesi

Fondaparinaks klinik programı kalça kırığı, majör diz cerrahisi ya da kalça protezi gibi majör ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda proksimal ve distal DVT ve pulmoner emboli (PE) gibi

venöz tromboembolik olayların (VTO) önlenmesinde fondaparinaksın etkililiğini göstermek üzere tasarlanmıştır. Kontrollü Faz II ve Faz III klinik çalışmalarda en az 8000 hasta (kalça kırığı – 1,711, kalça protezi – 5,829, majör diz cerrahisi – 1,367) çalışılmıştır. Ameliyattan 6-8 saat sonra günde tek doz 2.5 mg başlanan fondaparinaks, ameliyattan 12 saat önce günde tek doz 40 mg ya da ameliyattan 12-24 saat sonra günde iki kez 30 mg başlanan enoksaparin ile karşılaştırılmıştır.

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

Ameliyattan 12 saat önce 40 mg enoksaparin ile karşılaştırma yapılan çalışmada önerilen doz ile tedavi edilen fondaparinaks tedavi grubundaki hastaların %2.8'inde majör kanama saptanırken, bu oran enoksaparin tedavi grubunda %2.6 bulunmuştur.

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

Kalça kırığı operasyonu geçiren hastalar 7 ± 1 gün 2.5 mg fondaparinaks tedavisini takiben 21 ± 2 gün boyunca 2.5 mg fondaparinaks sodyum ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. ARİXTRA ile yapılan uzatılmış profilakside VTO'da plaseboya kıyasla belirgin bir şekilde azalma sağlanmış (% 1.4'e karşı % 35). ARİXTRA ile semptomatik VTO oranında da (sırasıyla % 0.3'e karşı % 2.7) azalma sağlanmıştır. Tüm operasyon bölgelerinde ve fatal olmayan majör kanama oranı, ARİXTRA vakalarında % 2.4 iken plasebo alanlarda oran % 0.6 olmuştur.

Tromboembolik risk altındaki abdominal cerrahi geçiren vakalarda VTO önlenmesi

Hastalar abdominal cerrahiye takiben 7 ± 2 gün süreyle, günde tek doz 2.5 mg ARİXTRA ya da ameliyat öncesi ve sonrası 2500 IU içeren birer enjeksiyon sonrasında günde tek doz 5000 IU dalteparin almak üzere randomize edilmiştir.

ARİXTRA etkinlikte dalteparin kadar etkili bulunmuştur (VTO oranları ARİXTRA için % 4.6 iken dalteparin için % 6.1'dir). Tedavi grupları arasındasemptomatik VTO insidansı benzerdir (% 0.4 ARİXTRA, % 0.3 dalteparin).

Klinik çalışmanın en büyük alt grubunu temsil eden kanser tedavisi gören hastalarda (popülasyonun % 69'u) VTO değeri ARİXTRA için % 4.7, dalteparin grubu için de % 7.7'dir.

ARİXTRA grubundaki hastaların % 3.4'ünde majör kanama gözlenmiş, dalteparin grubunda ise bu oran % 2.4 olarak belirlenmiştir. Önerilen şartlarda (ameliyattan 6 saat sonra) kullanılan ARİXTRA ile tedavi edilen hastalarda majör kanama oranı % 2.8'dir.

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

Çift kör randomize bir non-inferiority (farksızlık) çalışması (OASIS 5), yaklaşık 20.000 UA/NSTEMI hastasına, günde 1 kez, subkütan yolla uygulanan 2.5 mg ARİXTRA ile günde 2 kez subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg enoksaparin karşılaştırılmıştır. Ortalama tedavi süresi ARİXTRA tedavi grubunda 6 gün, enoksaparin tedavi grubunda 5 gündür. Hastaların yaş ortalaması 67'dir ve hastaların yaklaşık % 60'ı en az 65 yaşındadır. Hastaların yaklaşık % 40'ında ve % 17'sinde sırasıyla hafif (kreatin klerensi 50 - < 80 ml/dakika) ve orta şiddetli (kreatin klerensi 30 - < 50 ml/dakika) böbrek bozukluğu vardır.

Randomizasyonu izleyen 9 gün içinde ölüm, miyokard infarktüsü (MI) veya tedaviye dirençli iskemisi (RI) primer olarak karara bağlanan birleşik sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir. ARİXTRA, primer sonlanma noktası üzerinde enoksaparin kadar etkili olmuştur. Dokuzuncu güne kadar ARİXTRA ve enoksaparin ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 5.8'inde ve % 5.7'sinde advers olay gelişmiştir (risk oranı 1.01, % 95 GA, 0.90, 1.13, tek taraflı non-inferiority (farksızlık) p değeri = 0.003).

30. güne kadar tüm nedenlere bağlı ölüm riski ARİXTRA lehine % 17 azalmıştır (ARİXTRA % 2.9, enoksaparin % 3.5, hazard ratio 0.83, % 95 CI (güvenlilik aralığı), 0.71, 0.97, p = 0.02) ve daha 14. günde kendini gösteren bu azalma (ARİXTRA % 2.1, enoksaparin % 2.4, tehlike oranı 0.86, % 95 CI, 0.72, 1.04, p = 0.14) 180. günde de devam etmiştir (ARİXTRA % 5.7, enoksaparin % 6.4, tehlike oranı 0.89, % 95 CI, 0.80, 1.00, p = 0.05). ARİXTRA ve enoksaparinin MI ve RI insidansı üzerindeki etkileri tüm zaman noktalarında benzerdir. Etkinlik bulguları, yaşlılar ve böbrek bozukluğu olan hastalar dahil demografik alt gruplarla, birlikte kullanılan diğer ilaçlarla ve uygulanan girişimlerle tutarlıdır.

ARİXTRA tedavisi enoksaparine kıyasla, majör kanama insidansındaki klinik ve istatistiksel yönden anlamlı azalma ile ilişkilidir. Dokuzuncu günde majör kanama insidansı ARİXTRA ve enoksaparin kullanan hastalarda sırasıyla % 2.1 ve % 4.1'dir (hazard ratio 0.52, % 95 CI, 0.44, 0.61, p<0.001). Enoksaparine kıyasla ARİXTRA ile daha düşük olan majör kanama insidansında, yaşlılar ve böbrek bozukluğu olanlar dahil tüm demografik alt gruplarda ve ARİXTRA'nın aspirin, tienopiridinler veya GPIIb/IIIa ile birlikte kullanıldığı durumlarda da tutarlılık gözlenmiştir.

Koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu geçiren hastalarda majör kanama insidansı 9. günde ARİXTRA ve enoksaparin gruplarında birbirine benzerdir (sırasıyla % 9.7 ve % 9.8).

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

Açık etiketli fondaparina ile tedavi edilen ve PCI uygulanması planlanan yüksek riskli 3235 UA/NSTEMI hastası ile yürütülen çalışmada (OASIS 8/FUTURA), PCI endikasyonu olan 2026 hasta UFH doz rejimlerinden birine çift kör olarak randomize edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar 8 gün ya da taburcu olana dek günde bir kez 2.5 mg subkutan fondaparina almıştır. Randomize edilen hastalara PCI öncesinde "düşük doz" (50 U/kg) ya da "standart doz" (85 U/kg) UFH rejimi uygulanmıştır. İki UFH grubunda başlangıç özellikleri ve tedavi süresi benzerdir. Primer sonlanım peri-PCI (randomizasyondan PCI sonrası 48 saat) majör ya da minör kanama ya da majör vasküler erişim yeri komplikasyonlarıdır.

Kateter trombozu insidansı "standart doz" ve "düşük doz" UFH ile sırasıyla %0.1 (1/1002) ve %0.5 (5/1024) bulunmuştur.

Randomize edilmeyen dört hastada (%0.3) koroner anjiyografi sırasında tanı kataterinde tromboz gelişmiştir. 12 (%0.37) hastada arteriyel tromboz gelişmiş ve bunlardan 7'si anjiyografi ve 5'i PCI sırasında bildirilmiştir.

Sonlanım	İnsidans		Odds Oranı ¹ (%95 GA)	p-değeri
	Düşük Doz UFH N = 1024	Standart Doz UFH N = 1002		
Primer Peri-PCI majör ya da minör kanama ya da major vasküler erişim yeri komplikasyonları	%4.7	%5.8	0.80 (0.54,1.19)	0.267
Sekonder Peri-PCI majör kanama	%1.4	%1.2	1.14 (0.53,2.49)	0.734
Peri-PCI minör kanama	%0.7	%1.7	0.40 (0.16,0.97)	0.042
Majör vasküler erişim yeri komplikasyonları	%3.2	%4.3	0.74 (0.47,1.18)	0.207
30.günde Peri-PCI majör kanama ya da ölüm, MI ya da TVR	%5.8	%3.9	1.51 (1.0, 2.28)	0.051
30 günde ölüm, MI ya da TVR	%4.5	%2.9	1.58 (0.98,2.53)	0.059

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

ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI) tedavisi

Yaklaşık 12.000 STEMI hastası ile yapılan çift kör, randomize bir çalışmada (OASIS 6), 8 gün kadar veya hastalar taburcu olana kadar, günde 1 kez subkütan yolla uygulanan 2.5 mg ARİXTRA'nın normal tedaviye (plasebo ve UFH) göre etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Tüm hastalar araştırmacının tercihine bağlı olarak primer PCI ile birlikte reperfüzyon (% 31), trombolitikler (% 45) ve perfüzyon (% 24) dahil standart STEMI tedavisi almışlardır. Hastaların yaş ortalaması 61'dir ve bunların yaklaşık % 40'ı en az 65 yaşındadır. Bu hastaların sırasıyla yaklaşık % 40'ında ve % 14'ünde sırasıyla hafif (kreatin klerensi 50-<80 ml/dakika) ve orta şiddetli (kreatin klerensi 30-<50 ml/dakika) böbrek bozukluğu vardır.

Randomizasyonu izleyen 30 gün içinde ölüm ve tekrarlayan miyokard infarktüsü (re-MI) primer olarak karara bağlanan birleşik sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir. ARİXTRA kontrol grubuna göre primer sonlanma noktası üzerinde üstünlük sağlamıştır. Otuzuncu güne kadar ARİXTRA ile tedavi edilen ve kontrol grubundaki hastaların sırasıyla % 9.7'sinde ve % 11.1'inde advers olay gelişmiştir (hazard ratio 0.86, % 95 CI, 0.77, 0.96, p<0.008). İstatistiksel yönden anlamlı olan bu fayda daha 9. günde gözlenmiş ve 180. güne kadar devam etmiştir.

30. günde tüm nedenlere bağlı ölüm riski ARİXTRA lehine % 13 azalmıştır (ARİXTRA % 7.8, kontrol % 8.9, risk oranı 0.87, % 95 GA, 0.77, 0.98, p= 0.02) ve 9. güne kadar kendini gösteren bu azalma (ARİXTRA % 6.1, kontrol % 7.0, risk oranı 0.86, % 95 GA, 0.75, 0.99, p= 0.04) 180. günde de sürdürülmüştür (ARİXTRA % 9.9, kontrol % 11.1, risk oranı 0.88, % 95 GA, 0.79, 0.99, p= 0.03).

Reperfüzyon stratejisi olarak trombolitik kullanımının tercih edildiği hastalarda, ARİXTRA 30. günde ölüm ve re-MI riskini azaltmıştır. ARİXTRA ile tedavi edilen ve trombolitik alan hastaların veya kontrol grubundaki hastaların sırasıyla % 10.9'unda ve % 13.6'sında 30. güne kadar advers olay gelişmiştir (risk oranı 0.79, % 95 GA, 0.68, 0.93, p değeri = 0.003).

Reperfüzyon stratejisi olarak primer PCI'nın tercih edildiği hastalarda ARİXTRA ile yarar sağlanmamıştır. ARİXTRA ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubunda, ölüm ve re-MI insidansı 30. günde sırasıyla % 6.0 ve % 4.8'dir (risk oranı 1.26, % 95 GA, 0.96, 1.66, p = 0.1).

Primer PCI veya trombolitik ile tedavi edilmeyen hastalarda ARİXTRA 30. günde ölüm ve re-MI riskini azaltmıştır. ARİXTRA ile tedavi edilen veya kontrol grubundaki hastaların sırasıyla % 12.1'inde ve % 15.0'inde 30. güne kadar advers olay gelişmiştir (risk oranı 0.79, % 95 GA, 0.65, 0.97, p = 0.023). Etkinlik bulguları, yaşlılar ve böbrek bozukluğu olan hastalar dahil demografik alt gruplarla ve birlikte kullanılan diğer ilaçlarla tutarlıdır.

ARİXTRA tedavisi, genel popülasyonda veya yaşlı ve böbrek bozukluğu olanların dahil olduğu demografik alt gruplarda ve aspirin ve tiyepiridinlerle birlikte kullanıldığında kanama riskindeki artış ile ilişkili olmamıştır. Dokuzuncu güne kadar ARİXTRA ile tedavi edilen hastaların % 1.1'inde ve kontrol grubundaki hastaların % 1.4'ünde miyokard infarktüsü (TIMI) kriterlerinden modifiye trombolize uygun olarak tanımlanan şiddetli kanama görülmüştür.

Reperfüzyon stratejisi olarak trombolitiklerin kullanıldığı hastalarda gelişen şiddetli kanama insidansı 9. günde ARİXTRA grubunda % 1.3 ve kontrol grubunda % 2.0'dır. Primer PCI'nın reperfüzyon stratejisi olarak tercih edildiği hastalarda gelişen şiddetli kanama insidansı 9. günde ARİXTRA grubunda % 1.0 ve kontrol grubunda % 0.4'dür. Primer PCI veya trombolitik kullanılmadan tedavi edilen hastalarda gelişen şiddetli kanama insidansı 9. günde ARİXTRA grubunda % 1.2 ve kontrol grubunda % 1.5'dir.

Primer olmayan PCI geçiren ve prosedür (238 prosedür) sırasında antikoagülasyon için ilave UFH aldığı kaydedilen hastalarda (n=222) PCI'yi takiben gelişen şiddetli kanama 9. günde ARİXTRA grubu (% 1.7; 4 vaka) ve kontrol grubu (% 1.3; 3 vaka) için düşük ve benzerdir.

Primer olmayan PCI geçiren ve prosedür sırasında antikoagülasyon için UFH önerilen, ARİXTRA ile tedavi edilen STEMI hastalarında [n=229 (318 prosedür)], kılavuz kateter ile ilgili 1 olay bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu hasta UFH'yi PCI'den önce almaktan ziyade kılavuz kateterin neden olduğu olayın tedavisi için almıştır.

Hastaların yaklaşık % 1'i koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu geçirmiştir. Bu hastalarda şiddetli kanama insidansı 9. günde, ARİXTRA ile tedavi edilenlerde % 6.9, kontrol grubundakilerde de % 17.1'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fondaparınaks sodyumun karsinojenik potansiyelinin değerlendirilmesi için uzun dönemli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Fondaparınaks sodyum, Ames testi, fare lenfoma hücreleri ileri mutasyon testi (L5178Y/TK^{+/+}), insan lenfosit kromozom hasarı testi, sıçan hepatositi programsız DNA sentezi (UDS) veya sıçan mikronükleus testlerine göre genotoksik değildir.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan reproduksiyon çalışmalarında subkütan yolla 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar (EAA'a dayanarak, 2.5 mg'lık dozda insan maruziyetinin 5-12 katı) uygulanmış ve fondaparınaks sodyuma bağlı fertilitte bozukluğuna veya fetus üzerinde zararlı bir etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan reproduksiyon çalışmaları her zaman, insanların vereceği yanıtı öngöremeyeceğinden, VTO riski ilacın fetusa vereceği olası zarardan fazla olmadığı sürece hamile kadınlara ARİXTRA reçete edilmemelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit veya sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

ARİXTRA %0.9'luk serum fizyolojik serum setine ilave edilirse hemen infüze edilmelidir, ancak 24 saat kadar oda sıcaklığında saklanabilir.
Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

0.5 ml'de 2.5 mg fondaparinaks sodyum içeren, mavi renkli, otomatik güvenlik sistemi olan, 10 adet kullanıma hazır şırınga.

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

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

ARİXTRA, subkütan veya intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır. İntramüsküler enjeksiyon yolu ile uygulanmamalıdır.

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

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

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

Kullanılmamış ürünler veya atık materyaller, yerel prosedürler doğrultusunda imha edilmelidir.

Kendi kendine uygulama için talimatlar:

ARİXTRA güvenlik şırıngasının bölümleri:

1. Sert iğne kapağı
2. Piston kapağı
3. Piston
4. Tutma yeri
5. Emniyet kılıfı



Şırınga - KULLANMADAN ÖNCE



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

2. Rahat bir pozisyonda oturunuz veya uzanınız.

Alt karın bölgesinde göbek deliğinin en az 5 cm aşağısında bir nokta belirleyiniz (şekil 1). Enjeksiyon işlemini her seferinde sağ ve sol taraflara dönüşümlü olarak uygulayınız. Eğer zorlanıyorsanız doktorunuz veya hemşirenize danışınız.

3. Enjeksiyon bölgesini alkollü pamukla temizleyiniz.

4. Şırınga gövdesini bir elinizle sağlam bir şekilde tutunuz. Pistonu koruyan kapağı çekerek çıkarınız. Piston kapağını atınız (şekil 2).

5. İğne koruyucusunu önce döndürerek, sonra da düz doğrultuda şırınga gövdesine ters yönde çekerek çıkarınız. İğne koruyucusunu atınız (şekil 3).

Önemli Not

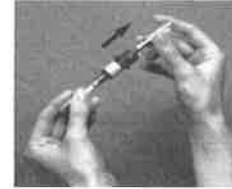
- Enjeksiyondan önce iğneye dokunmayınız veya herhangi bir yüzeye temas etmesini önleyiniz.
- Şırınga içinde küçük bir hava kabarcığının olması normaldir. Herhangi bir ürün kaybını önlemek için hava kabarcığını enjeksiyondan önce çıkarmaya çalışmayınız.

6. Önceden temizlenmiş olan bölgedeki deriyi, boğum oluşturacak şekilde, enjeksiyon sona erene kadar baş parmağınız ve işaret parmağınız arasında hafifçe tutunuz (şekil 4).

Şırınga - KULLANDIKTAN SONRA



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4

7. Şırıngayı tutma yerinden sağlamca tutunuz. İğnenin tamamını deri boğumuna dik olarak (90° derecelik bir açı ile), deri içine sokunuz (şekil 5).



Şekil 5

8. Pistonu sonuna kadar iterek içeriğinin tümünü enjekte ediniz. Bu, otomatik iğne koruma sistemini harekete geçirecektir (şekil 6).



Şekil 6

Piston serbest bırakıldığında iğne otomatik olarak deriden çıkacak ve bundan sonra, içinde kalacağı güvenlik kılıfının içine çekilecektir (şekil 7).



Şekil 7

9. Kullanılmış şırıngayı hemşireniz ya da doktorunuzun tavsiye ettiği şekilde imha ediniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:127 Astoria İş Merkezi A Blok Kat:9
Esentepe 34394 İSTANBUL
Telefon : (212) 340 76 84
Fax : (212) 340 76 01
e-posta : info@validtr.com

8. RUHSAT NUMARASI

2013/363
9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ