

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARIXTRA 7.5 mg/0.6 mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fondaparinaks sodyum 7.5 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 4.6 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır şırınga.

Berrak ve renksizden sarımsıya değişen renklerde olan bir çözeltilidir. Çözeltinin pH'sı 5.0 ile 8.0 arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Akut derin ven trombozu'nun (DVT) tedavisinde varfarin sodyum ile birlikte,
- Akut pulmoner emboli'nin (PE) tedavisinde varfarin sodyum ile birlikte endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

- Yetişkinlerde tavsiye edilen ARIXTRA dozu günde 1 kez subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 7.5 mg/0.6 mL'dir (vücut ağırlığı 50 - 100 kg arasında olan hastalar için).
- Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalar için tavsiye edilen doz 5 mg/0.4 mL'dir.
- Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için tavsiye edilen doz 10 mg/0.8 mL'dir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye yeterli oral antikoagülasyon sağlanana kadar (Uluslararası normalize edilmiş oran 2 - 3) en az 5 gün devam edilmelidir. Genellikle 72 saat içinde mümkün olduğunca çabuk eş zamanlı oral antikoagülan tedavisine başlanmalıdır. Klinik çalışmalarda ortalama uygulama süresi 7 gündür ve 10 günle sınırlıdır.

Uygulama şekli:

ARIXTRA, hasta uzanır durumdayken derin subkütan enjeksiyonla uygulanır. Uygulama sağ ve sol anteriolateral ile sağ ve sol posteriolateral karın duvarı arasında dönüşümlü olarak yapılmalıdır. Kullanıma hazır şırınga kullanılırken tıbbi ürün kaybını önlemek için enjeksiyondan önce şırınga içindeki hava kabarcığı dışarı çıkarılmamalıdır. İğne, baş parmak ve işaret parmağı arasında tutulan deri boğumuna dikey olarak tümüyle batırılmalıdır. Deri

boğumunun tutulması enjeksiyon boyunca sürdürülmelidir (*bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler*).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

ARIXTRA orta düzeyde böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30-50 mL/dak) hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

ARIXTRA, kreatinin klerensi 30 mL/dak'ın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır.

ARIXTRA kullanan hastalarda periyodik olarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında şiddetli böbrek yetmezliği gelişen hastalarda ilaç derhal kesilmelidir.

ARIXTRA kesildikten sonra antikoagülan etkiler böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 2-4 gün sürebilir (en az 3-5 yarı ömür süresi). ARIXTRA'nın antikoagülan etkileri böbrek yetmezliği olan hastalarda daha uzun sürebilir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon (75 yaşın üzerindeki hastalar):

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

4.3 Kontrendikasyonlar

ARIXTRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Fondaparinaksa veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Klinik yönden belirgin aktif kanaması olanlarda
- Akut bakteriyel endokardit
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dak)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Spinal/Epidural Hematoma

Nöroaksiyel anestezi (epidural/spinal anestezi) veya spinal ponksiyon kullanıldığında tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için düşük moleküllü heparinler, heparinoidler veya ARIXTRA ile antikoagülasyon uygulanan veya uygulanması planlanan hastalarda uzun süreli veya kalıcı paralizasyon neden olabilen epidural veya spinal hematoma riski mevcuttur.

Bu olayların riski analjezik uygulanması için kalıcı epidural kateter kullanımı veya non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler), antitrombotik ilaçlar veya diğer antikoagülanlar gibi hemostazı etkileyen ilaçların eşzamanlı kullanımı ile artmaktadır. Söz konusu riskin ayrıca travmatik veya tekrarlı epidural veya spinal ponksiyon ile arttığı düşünülmektedir.

Hastalar nörolojik bozukluk belirtisi ve semptomları için sıklıkla izlenmelidir. Nörolojik bozukluk tespit edildiğinde acil tedavi gereklidir.

Hekimler, tromboprofilaksi için antikoagülasyon uygulanan ve uygulanması planlanan hastalarda nöroaksiyel girişim öncesinde potansiyel yarar/risk oranını göz önünde bulundurmalıdır.

ARIXTRA sadece subkütan uygulama için tasarlanmıştır. **İntramüsküler yolla uygulamayınız.**

Kanama

ARIXTRA, konjenital ve kazanılmış kanama bozukluğu (örneğin: $50.000/\text{mm}^3$ 'ten az trombosit sayısı), aktif ülseratif gastrointestinal hastalığı ve yakın zamanda geçirilmiş intrakraniyal kanaması olanlarda, beyin, omurilik veya göz cerrahisinden hemen sonra ve aşağıda belirtilen özel hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır.

Kanama riskini artırma potansiyeli olan ajanlar fondaparinaksle birlikte uygulanmamalıdır. Dezirudin, fibrinolitik ajanlar, GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri, heparin, heparinoidler veya düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) bu ajanlara dahildir. Venöz Trombo Emboli (VTE) tedavisi sırasında, bölüm 4.5'teki (*Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*) bilgilere uygun olarak vitamin K antagonist tedavisi de eş zamanlı uygulanmalıdır. Diğer antitrombotik ilaçlar (asetilsalisilik asit, dipiridamol, sülfipirazon, tiklopidin veya klopidogrel) ve NSAİD'ler dikkatli kullanılmalıdır. Birlikte uygulama gerekli ise yakın takip şarttır.

-VTO önlenmesi Kanama riskini artıracak ilaçlar ARIXTRA ile eşzamanlı kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar desirudin, fibrinolitik ilaçlar, GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri, heparin, heparinoidler ya da Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparini (LMWH) içerir. Gerekliğinde K vitamini antagonistleri ile bölüm 4.5'teki bilgi doğrultusunda eşzamanlı tedavi uygulanabilir; diğer antitrombotik 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 Fondaparinaks eşzamanlı olarak kanama riskini artıran diğer ilaçlar (GPIIb/IIIa inhibitörleri ya da trombolitikler gibi) kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Spinal/Epidural anestezi

ARIXTRA kullanımıyla eş zamanlı olarak uygulanan spinal/epidural anestezinin veya spinal ponksiyonun, uzun süreli veya kalıcı paraliz ile sonuçlanabileceği gözardı edilemez. Seyrek görülen bu olayların gelişme riski, postoperatif kalıcı epidural kateter kullanımı veya hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünlerin eş zamanlı 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 artmış kanama riski altındadır. Böbrek fonksiyonları genellikle yaşla azaldığı için, bu hastalarda eliminasyon azalabilir ve fondaparina maruziyet artabilir (*bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*). ARIXTRA yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Düşük vücut ağırlığı

Fondaparina eliminasyonu vücut ağırlığı ile azalır. Vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalarda 5 mg/0.4 mL'lik doz dikkatli kullanılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Böbrek yetmezliği

Kreatin klerensi 50 mL/dk'dan az olan hastalar artmış kanama riski altındadır. Fondaparina temel olarak böbrekler yoluyla atıldığı bilinmektedir. Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda ARIXTRA dikkatli kullanılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

ARIXTRA, kreatinin klerensi 30 mL/dak'nın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı kanama riskinin artması nedeni ile ARIXTRA kullanımı dikkatle düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Trombositopeni

DVT ve PE tedavisi klinik çalışmalarında ARIXTRA tedavisi uygulanan hastalarda %0.5 oranında orta şiddette trombositopeni meydana gelmiştir. DVT ve PE tedavisine yönelik klinik çalışmalarda ARIXTRA tedavi rejimi uygulanan hastalarda %0.04 oranında şiddetli trombositopeni meydana gelmiştir.

Tüm trombositopeni vakaları, şiddet düzeyine bağlı olmaksızın yakından izlenmelidir. Platelet sayımı $100,000/mm^3$ düzeyinin altına düştüğü takdirde ARIXTRA tedavisi kesilmelidir.

Heparin ile İndüklenen Trombositopeni

ARIXTRA 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. ARIXTRA'nın HIT tip II hastaları üzerindeki etkililik ve güvenliliği

ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte fondaparinaks ile tedavi edilen hastalarda seyrek HIT bildirimleri mevcuttur. Bugüne dek fondaparinaks 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.

ARIXTRA her bir kullanıma hazır şırıngada 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Fondaparinaks ile yapılan klinik çalışmalarda, fondaparinaksın varfarin (oral antikoagülan), asetilsalisilik asit (trombosit inhibitörü), piroksikam (non-steroidal antiinflamatuar) ve digoksin (kardiyak glikozid) ile birlikte kullanılması, farmakokinetiğini ya da farmakodinamiğini anlamlı ölçüde etkilememiştir. Ayrıca, fondaparinaks 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.

Fondaparinaks 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 fondaparinaks enjeksiyonundan bir gün sonra yapılmalıdır.

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

Aşağıda listelenen bitkilerin tamamı antikoagülan veya antiplatelet etkilere sahip olduğundan, birlikte kullanılmaları fondaparinaksın antikoagülan etkilerini arttırabilir.

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

Sınırlı maruziyet nedeniyle hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler yetersizdir.

(bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

ARİXTRA'nın güvenilirliği venöz tromboemboli tedavisi gören 2.517 hasta üzerinde değerlendirilmiştir.

Araştırmacı tarafından bildirilen ve ARİXTRA ile ilgili olma olasılığı olan advers olaylar ciddiyetlerindeki azalma sırasıyla, sıklık grupları 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) ve sistem organ sınıflarına göre aşağıda sıralanmıştır.

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: İntrakranyal/intraserebral ve retroperitoneal kanama

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon (anjiyoödem 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

Hepatobiliyer 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 (TÜFAM)'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

Tavsiye edilenden yüksek ARIXTRA dozları kanama riskinde artışa yol açabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik, Antikoagülan ilaçlar
ATC Kodu B01A X05

Etki mekanizması

Fondaparinaks aktif faktör X'in (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Fondaparinaksın antitrombotik aktivitesi, Faktör Xa'nın antitrombin III (ATIII) aracılı selektif inhibisyonu ile sağlanır. ATIII'e selektif olarak bağlanan fondaparinaks, Faktör Xa'nın ATIII ile nötralizasyonunu artırır (yaklaşık 300 kat). Faktör Xa'nın nötralizasyonu, koagülasyon kaskadını bloke eder ve hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinaks, trombin (aktif Faktör II) inaktive etmez ve trombositler üzerinde bilinen etkisi yoktur.

Farmakodinamik etkiler

2.5 mg dozunda ARIXTRA, plazmada aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aktif pıhtılaşma zamanı (aPT) veya protrombin zamanı (PT)/uluslararası normalize edilmiş oran (INR) testleri gibi rutin koagülasyon testlerini, kanama zamanını veya fibrinolitik aktiviteyi etkilemez. Yüksek dozlarda aPTT'de orta düzeyde değişiklikler oluşabilir. 10 mg/0.8 mL dozunda kullanıldığı etkileşim çalışmalarında ARIXTRA varfarinin antikoagülasyon aktivitesini (INR) etkilememiştir.

Fondaparinaks, heparinin indüklediği trombositopenisi (HIT) olan hastaların serumlarıyla çapraz reaksiyona girmez.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Venöz Tromboemboli tedavisinde ARIXTRA klinik programı, ARIXTRA'nın derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) tedavisindeki etkinliğini göstermek için tasarlanmıştır. 4.875'ten fazla hasta üzerinde kontrollü faz II ve III klinik çalışmaları yapılmıştır.

Derin ven trombozu'nun tedavisi

Akut semptomatik DVT tanısı doğrulanmış hastalar üzerinde yapılan randomize, çift kör bir klinik çalışmada, günde 1 kez subkütan yolla uygulanan 5 mg/0.4 mL (vücut ağırlığı 50 kg'ın altında), 7.5 mg/0.6 mL (vücut ağırlığı 50 -100 kg arasında) veya 10 mg/0.8 mL (vücut ağırlığı 10 kg'ın üzerinde) ARIXTRA ile günde 2 kez subkütan yolla uygulanan 1 mg/kg enoksaparin karşılaştırılmıştır. Toplam 2.192 hasta tedavi edilmiştir; her iki grupta da hastalar en az 5 gün (ortalama 7 gün) tedavi görmüştür. Tedavi gruplarının ikisi de genellikle çalışma ilacının ilk uygulamasından sonraki 72 saat içinde kullanılmaya başlanan ve 90 ± 7 gün devam edilen vitamin K antagonisti almıştır; 2 - 3'lük INR sağlamak için düzenli doz ayarlamaları yapılmıştır. Primer etkinlik sonlanma noktası 97. güne kadar bildirilen doğrulanmış, semptomatik, reküran, fatal olmayan VTE ve fatal VTE'nin birleşimidir. Enoksaparin sodyumun % 4.1 'lik VTE oranına kıyasla ARIXTRA tedavisi % 3.9'luk VTE oranı ile ilişkilidir.

Başlangıçtaki tedavi periyodu boyunca majör kanama enoksaparin alan hastalarda % 1.2 iken fondaparinaks alan hastalarda % 1.1 oranında gözlenmiştir.

Pulmoner emboli tedavisi

Akut semptomatik PE tanısı doğrulanmış hastalar üzerinde yapılan randomize, açık etiket bir klinik çalışmada günde 1 kez subkütan yolla uygulanan 5 mg/0.4 mL (vücut ağırlığı 50 kg'ın

altında), 7.5 mg/0.6 mL (vücut ağırlığı 50 - 100 kg arasında) veya 10 mg/ 0.8 mL (vücut ağırlığı 100 kg'dan yüksek) ARIXTRA ile anfraksiyone heparin IV bolus (5000 IU) uygulaması karşılaştırılmıştır; iv bolus uygulamasını takiben 1.5 - 2.5 kat aPTT kontrol değerini sürdürmek için ayarlanan sürekli IV infüzyonu yapılmıştır. Toplam 2.184 hasta tedavi edilmiştir; her iki tedavi grubundaki hastalar en az 5 gün (ortalama 7 gün) tedavi görmüştür. İki tedavi grubu da genellikle 2 - 3'lük INR sağlamak için düzenli doz ayarlamaları yapılan çalışma ilacının ilk dozunun uygulanmasını takiben 72 saat içinde başlanan ve 90 ± 7 gün devam ettirilen vitamin K antagonisti almıştır. Primer etkinlik sonlanma noktası, 97. güne kadar bildirilen doğrulanmış semptomatik reküran fatal olmayan VTE ve fatal olan VTE'nin bileşimidir. Anfraksiyone heparin tedavisinin % 5.0'lik VTE oranına kıyasla ARIXTRA tedavisi % 3.8'lik VTE oranı ile ilişkilidir.

Başlangıçtaki tedavi periyodu boyunca majör kanama, fraksiyonize olmayan heparin alan hastalarda % 1.1 iken fondaparinaks alan hastalarda % 1.3 oranında gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler

Fondaparinaks sodyum aktif faktör X(Xa)'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür ve molekül ağırlığı 1728 g/mol'dür.

Emilim:

Subkütan uygulamayı takiben fondaparinaksın tamamı hızla absorbe olur (mutlak biyoyararlanım % 100). Sağlıklı genç bireylerde tek doz 2.5 mg ARIXTRA'nın subkütan uygulamasını takiben, doruk plazma konsantrasyonuna (ortalama C_{maks} 0.34 mg/l) 2 saat sonra ulaşılmıştır. Ortalama C_{maks} değerinin yarısı düzeyindeki plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 25 dakika sonra ulaşılır.

Günde bir kez yapılan uygulamayı takiben kararlı durum plazma seviyesine, C_{maks} ve EAA'daki 1.3 kat artışla 3 - 4 günde ulaşılmıştır.

Kalça protezi cerrahisi geçiren ve günde 1 kez 2.5 mg ARIXTRA alan hastalarda fondaparinaksın tahmini ortalama kararlı durum farmakokinetiği parametreleri (% CV): C_{maks} (mg/L) - 0.39 (% 31), T_{maks} (s)-2.8 (% 18) ve C_{min} (mg/L) - 0.14 (% 56). Kalça kırığı olan hastalarda ilerleyen yaşları ile ilişkili olarak fondaparinaksın kararlı durum plazma konsantrasyonu: C_{maks} (mg/L) - 0.50 (% 32), C_{min} (mg/L) - 0.19 (% 58).

DVT ve PE tedavisinde günde 1 kez 5 mg/0.4 mL (vücut ağırlığı 50 kg'ın altında), 7.5 mg/0.6 mL (vücut ağırlığı 50-100 kg arasında) ve 10 mg/0.8 mL (vücut ağırlığı 100 kg'dan yüksek) ARIXTRA alan hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlanan dozlar tüm vücut ağırlığı kategorilerinde benzer maruziyet sağlar. Fondaparinaksın kararlı durumda gözlenen ortalama (% CV) konsantrasyonu (mg/ L) ilaç alınmadan önce 0.46 (%40) - 62 (% 54) arasında, ilaç alındıktan 1 - 3 saat sonra da 1.20 (% 31) – 1.26 (% 38) arasında değişmektedir.

Dağılım:

Fondaparinaksın dağılım hacmi sınırlıdır (7 - 11 L). İn vitro şartlarda fondaparinaks ATIII proteinine yüksek oranda ve spesifik olarak bağlanır (0.5 - 2mg/L arasındaki konsantrasyonlarda %97 - %98.6). Fondaparinaks, platelet faktör 4 (PF4) dahil diğer plazma proteinlerine önemli düzeyde bağlanmaz. Bu nedenle proteinlere bağlanan diğer tıbbi ürünlerde önemli bir etkileşme beklenmez.

Fondaparınaks ATIII'ün dışındaki diğer plazma proteinlerine bağlanmadığından proteinlere bağlanmada yerini alma mekanizmasıyla diğer tıbbi ürünlerle etkileşime girmesi beklenmemektedir.

Biyotransformasyon:

Tamamen değerlendirilmese de fondaparınaksın metabolizması ile ilgili özellikle de aktif metabolitlerin şekillenmesi ile ilgili kanıt yoktur.

Fondaparınaks *in vitro* şartlarda CYP₄₅₀'leri (CYP_{1A2}, CYP_{2A6}, CYP_{2C9}, CYP_{2C19}, CYP_{2D6}, CYP_{2E1} veya CYP_{3A4}) inhibe etmez. Bu nedenle ARIXTRA'nın *in vivo* şartlarda CYP aracılı metabolizmanın inhibisyonu yoluyla diğer ilaçlarla etkileşime girmesi beklenmez.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı genç bireylerde yaklaşık 17 saat, sağlıklı yaşlı bireylerde ise yaklaşık 21 saattir. Fondaparınaksın % 64 - 77'si değişmeden böbreklerden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yaşlı sağlıklı bireylerde, subkütan yolla uygulanan 2 - 8 mg fondaparınaksın farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Majör eliminasyon yolu böbrekler üzerinden gerçekleştiğinden, ARIXTRA eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda uzamaktadır. Elektif kalça cerrahisi veya kalça kırığı cerrahisini takiben profilaksi uygulanan hastalarda fondaparınaks total klerensi, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50 ila 80 mL/dak) yaklaşık %25, orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ila 50 mL/dak) yaklaşık %40 ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dak) yaklaşık %55 daha düşüktür. DVT tedavisi uygulanan hastalarda fondaparınaks klerensi ile böbrek yetmezliği düzeyi arasında benzer bir tablo gözlenmiştir

DVT ve PE tedavisi uygulanan hastalardan böbrek fonksiyonu normal olanların %0.4 (4/1.132), hafif böbrek yetmezliği olan hastaların %1.6 (12/733), orta şiddette böbrek yetmezliği olanların %2.2 (7/318) ve şiddetli böbrek yetmezliği olanların %7.3'ünde (4/55) majör kanama meydana gelmiştir.

VTO önlenmesi

Alt ekstremitelerde majör ortopedik cerrahi uygulanan (MOSLL) ve fondaparınaks kullanan hastalardan elde edilen verilere dayanılarak geliştirilen bir popülasyon farmakokinetik modelinde kreatinin klerensi 23.5 ml/dk olan hastalar da dahil edilmiştir. Model ile yürütülen farmakokinetik simülasyonlar, kreatinin klerensi 20-30 ml/dk olan hastalarda günde 1.5 mg ya da günaşırı 2.5 mg doz ile beklenen ortalama fondaparınaks 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 yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinde ARIXTRA'nın farmakokinetiği ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Fondaparınaksın farmakokinetik parametreleri 24 pediyatrik hastanın (1-18 yaş) kan örnekleri ile yapılan popülasyon farmakokinetik analizi ile çalışılmıştır. Pediyatrik 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).

Geriyatrik popülasyon

Böbrek fonksiyonları yaş ile birlikte azalabilir bu nedenle yaşlılarda fondaparinaksın eliminasyon kapasitesi de azalabilir. Kalça kırığı cerrahisi geçiren, 75 yaşından büyük ve günde 1 kez 2.5 mg ARIXTRA alan hastalarda tahmini plazma klerensi 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla 1.2 - 1.4 kat daha düşüktür. DVT ve PE tedavisi gören hastalarda da benzer bir tablo gözlenmiştir.

Vücut ağırlığı

Fondaparinaksın plazma klerensi vücut ağırlığı ile birlikte artmaktadır (10 kg için % 9 artış). DVT ve / veya PE tedavisi gören hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlanan doz rejimi önerisi tüm vücut ağırlığı kategorilerinde benzer maruziyet sağlamıştır (bkz. Bölüm 5.2 *Farmakokinetik özellikler - Emilim*).

Cinsiyet

Vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapıldıktan sonra cinsiyet ile ilgili herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

İrk

İrka bağlı farmakokinetik farklılıklar prospektif olarak araştırılmamıştır. Bununla birlikte, sağlıklı beyaz ırk bireylerin üzerinde yapılan çalışmalar, Asya'lı (Japonlar) sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı bir farmakokinetik profil göstermemiştir. Benzer şekilde, ortopedik cerrahi işlem geçiren hastalarda siyah ve beyaz ırk arasında plazma klerens farklılığı gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalar

Alt ekstremitelerde, major 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 major 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 deltaparin kadar etkili bulunmuştur (VTO oranları ARİXTRA için % 4.6 iken deltaparin 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 major kanama gözlenmiş, dalteparin grubunda ise bu oran % 2.4 olarak belirlenmiştir. Önerilen şartlarda (ameliyattan 6 saat sonra) kullanılan ARİXTRA ile tedavi edilen hastalarda major 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 iskemi (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, tiyenopiridinler 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 fondaparinaks 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 fondaparinaks 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 revaskularizasyonu

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 tiyenopiridinlerle 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 güvenlik verileri

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

Fondaparınaks sodyum, Ames mutasyon testine giren fare lenfoma hücresi (L5178Y/TK^{+/-}), insan lenfosit kromozom hasarı, 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 (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

olduğunu göstermemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan reproduksiyon çalışmaları her zaman, insanların vereceği yanıtı öngörmeyeceğinden, 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

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

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
ARİXTRA %0.9'luk serum fizyolojik serum setine ilave edilirse hemen infüze edilmelidir, ancak 24 saat kadar oda sıcaklığında saklanabilir.
Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

ARİXTRA 7.5 mg/0.6 ml SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırıngalar, morumsu kırmızı renkli otomatik güvenlik sistemi olan 2'li ve 10'lu paketler halinde bulunmaktadır.

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 atılmalıdır.

Kendi kendine uygulama için talimatlar:

ARIXTRA güvenlik şırıngasının bölümleri:

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



Şırınga - KULLANMADAN ÖNCE



Şırınga - KULLANDIKTAN SONRA

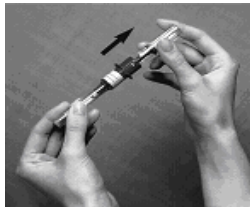


1. Ellerinizi sabun ve su ile yıkayınız. Havlu ile kurulayınız.
2. Rahat bir pozisyonda oturunuz veya uzanınız. Alt karın bölgesinde göbek deliğinin en az 5 cm aşağısında bir nokta belirleyiniz (şekil 1). Enjeksiyon işlemi her seferinde sağ ve sol taraflara dönüşümlü olarak uygulayınız. Eğer zorlanıyorsanız doktorunuz veya hemşirenize danışınız.



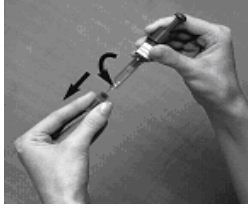
Şekil 1

3. Enjeksiyon bölgesini alkollü pamukla temizleyiniz.
4. Şırınga gövdesini bir elinizle sağlam bir şekilde tutunuz. Pistonu koruyan kapağı çekerek çıkarınız (şekil 2). Piston kapağını atınız.



Şekil 2

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



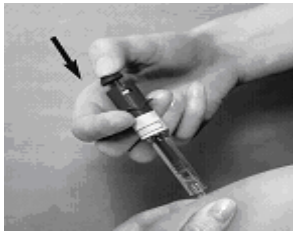
Şekil 4

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. ARIXTRA kullanıma hazır şırınganın iğne koruma sistemi, enjeksiyon sonrası olabilecek iğne yaralanmalarını önlemek için geliştirilmiştir. Kullanılmış şırıngayı, yukarıda bahsi geçen yönetmelikler doğrultusunda imha ediniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394, 1. Levent/İstanbul

Tel. : 0 212 339 44 00
Fax.: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

126/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ