

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) съдържа 1,5 mg фондапаринукс натрий (*fondaparinux sodium*).

Помощно(и) вещество(а): Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза и затова на практика не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е прозрачна и безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници като фрактури на бедрената кост, тежки операции на коляното или операции за смяна на тазобедрената става.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на коремна операция, при които е установен висок риск от развитие на тромбоемболични усложнения като пациенти с предстояща коремна операция по повод карцином (вж. точка 5.1).

Профилактика на венозна тромбоемболия при нехирургични пациенти с определен висок риск за развитие на венозна тромбоемболия, които са имобилизирани поради остро заболяване като сърдечна недостатъчност и/или остри респираторни заболявания, и/или остри инфекции или възпалително заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациенти, подложени на големи ортопедични или коремни операции

Препоръчаната доза фондапаринукс е 2,5 mg веднъж дневно, приложена постоперативно чрез подкожно инжектиране.

Началната доза трябва да се приложи 6 часа след края на операцията при установено наличие на хемостаза.

Лечението трябва да бъде продължено до намаляване на риска от развитие на венозен тромбоемболизъм, като това обикновено е най-малко 5 до 9 дни след операцията, когато пациентът преминава на амбулаторно наблюдение. Опитът показва, че при пациенти подложени на операция при фрактура на бедрената кост, рискът от развитие на венозен тромбоемболизъм продължава да съществува и след 9 дни от края на операцията. При тези пациенти трябва да се има предвид приложението на продължителна профилактика с фондапаринукс за максимално 24 допълнителни дни (вж. точка 5.1).

Нехирургични пациенти с висок риск за развитие на тромбоемболични усложнения на базата на оценка на индивидуалния риск

Препоръчаната доза фондапаринукс е 2,5 mg веднъж дневно, приложена под формата на подкожна инжекция. Клинично проучена при пациенти е продължителност на лечението от 6 до 14 дни (вж. точка 5.1)

Специфични групи пациенти

При пациенти с операции времето за приложение на първата инжекция фондапаринукс трябва да се спазва стриктно, ако пациентите са на възраст ≥ 75 години и/или с телесно тегло < 50 kg, както и при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс в границите от 20 до 50 ml/min.

Първата инжекция фондапаринукс трябва да бъде приложена не по-рано от 6 часа след операцията. Инжекцията не трябва да се прави, при положение че не е установено наличието на хемостаза (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане - Фондапаринукс не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min (вж. точка 4.3). При пациенти с креатининов клирънс в границите от 20 до 50 ml/min, дозата трябва да се намали до 1,5 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 50 ml/min).

Чернодробно увреждане - Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане фондапаринукс трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като тази група пациенти не е проучвана (вж. точки 4.4 и 5.2).

Деца - Не се препоръчва употребата на фондапаринукс при деца под 17 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Фондапаринукс се прилага чрез дълбока подкожна инжекция, докато пациентът е в легнало положение. Местата на приложение в коремната стена трябва да се сменят постоянно между ляво и дясно антеролатерално и ляво и дясно постлатерално. За да се избегне загуба на лекарствен продукт, когато се използва предварително напълнената спринцовка преди инжектиране, не трябва да се освобождава въздушното мехурче от спринцовката. Цялата игла трябва да бъде забита перпендикулярно в кожна гънка, захваната с палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се придържа по време на инжектирането.

За допълнителни указания за употреба и изхвърляне вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- активно клинично значимо кървене
- остър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане, дефинирано от креатининов клирънс < 20 ml/min.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Фондапаринукс е предназначен само за подкожно приложение. Да не се прилага интрамускулно.

Кръвоизливи

Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, при които има повишен риск от развитие на кръвоизлив, като пациенти с вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването, (напр. брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$), активно улцерозно стомашно-

чревно заболяване и скорошен вътречерепен кръвоизлив, както и скоро след мозъчна, гръбначномозъчна или очна операция и при специфични групи пациенти, както е посочено по-долу.

Средства, които повишават риска от развитие на кръвоизлив не трябва да се прилагат едновременно с фондапаринукс. Такива средства включват дезирудин, фибринолитици, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или нискомолекулни хепарини. При необходимост трябва да се прилага едновременно лечение с антагонист на витамин К според информацията, приложена в точка 4.5. Други антиагрегантни лекарствени продукти (ацетилсалицилова киселина, дипиридабол, сулфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел), както и НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание. При необходимост от едновременно приложение е необходимо строго наблюдение.

Спинална /Епидурална анестезия

При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, не може да се изключи развитието на епидурални или спинални хематоми, които могат да доведат до дългосрочна или трайна парализа, при едновременното приложение на фондапаринукс и спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция. Рискът от развитие на тези редки нежелани реакции може да е по-висок при постоперативно приложение на вътрешни епидурални катетри или едновременно приложение с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от кървене. Тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, при пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава намалено елиминиране и повишена експозиция на фондапаринукс (вж. точка 5.2). Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.2).

Ниско телесно тегло

Пациентите с телесно тегло <50 kg са с повишен риск от кървене. Елиминирането на фондапаринукс намалява с намаляване на теглото. Фондапаринукс трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Известно е, че фондапаринукс се екскретира главно през бъбреците. Пациентите с креатининов клирънс <50 ml/min са с повишен риск от кървене и венозна тромбоемболия, и трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2). Има ограничени клинични данни за пациенти с креатининов клирънс, по-малък от 30 ml/min.

Тежко чернодробно увреждане

Не е необходима промяна на дозата на фондапаринукс. Въпреки това, към приложение на фондапаринукс трябва да се пристъпи с повишено внимание поради повишения риск от кървене поради липса на фактори на кръвосъсирването при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения

Фондапаринукс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за НИТ. Ефикасността и безопасността на фондапаринукс не са проучвани формално при пациенти с НИТ тип II. Фондапаринукс не се свързва с тромбоцитен фактор 4 и не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения (НИТ) тип II. Все пак рядко са получавани спонтанни съобщения за НИТ при пациенти, лекувани с фондапаринукс. Досега не е била установена причинно-следствена връзка между лечение с фондапаринукс и появата на НИТ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от кървене се повишава при едновременно приложение на фондапаринукс със средства, които могат да потенцират риска от развитие на кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Пероралните антикоагуланти (варфарин), антиагрегантите (ацетилсалицилова киселина), НСПВС (пироксикам) и дигоксин не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс. Дозата на фондапаринукс (10 mg) при изпитванията за взаимодействия е била по-висока от тази, която се препоръчва за настоящите показания. Фондапаринукс не повлиява нито INR активността на варфарин, нито времето на кървене при лечение с ацетилсалицилова киселина или пироксикам, нито фармакокинетиката на дигоксин в стационарно състояние.

Последващо лечение с друг антикоагулант

При започване на лечение с хепарин или нискомолекулни хепарини първата инжекция, според общото правило, трябва да се приложи един ден след последната инжекция фондапаринукс. При необходимост от последващо лечение с антагонист на витамин К, лечението с фондапаринукс трябва да се продължи до достигане на определените стойности на INR.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на фондапаринукс при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие поради ограничената експозиция. Фондапаринукс не трябва да се използва при бременни жени освен в случай на категорична необходимост.

Фондапаринукс се екскретира в кърмата на плъхове, но не е известно дали се екскретира в човешката кърма. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с фондапаринукс. Въпреки това, пероралната резорбция при деца е малко вероятна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фондапаринукс в доза от 2,5 mg е оценявана при 3 595 пациенти, подложени на голяма ортопедична операция на долните крайници и лекувани за период до 9 дни; при 327 пациенти, оперирани за фрактура на бедрената кост, лекувани за 3 седмици след начална профилактика за една седмица; 1 407 пациенти, подложени на коремна операция и лекувани за период до 9 дни; и при 425 пациенти с риск от развитие на тромбоемболични усложнения и лекувани за период до 14 дни.

Нежеланите реакции, съобщени от изследователите като най-малко вероятно свързани с фондапаринукс, са представени във всяка група по честота (много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $<1/10$; нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$; много редки: $\leq 1/10\ 000$) и системо-органна класификация в низходящ ред по отношение на тежестта; тези нежелани реакции трябва да се разглеждат в хирургичния и медицински контекст.

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции при пациенти, подложени на голяма ортопедична операция на долните крайници и/или коремна операция	Нежелани реакции при нехирургични пациенти
<i>Инфекции и инфестации</i>	<i>Редки:</i> инфекция на постоперативни рани	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	<i>Чести:</i> постоперативен кръвоизлив, анемия <i>Нечести:</i> кървене (епистаксис, гастроинтестинално кървене, хемоптиза, хематурия, хематом), тромбцитопения, пурпура, тромбцитемия, тромбцитни аномалии, нарушения на кръвосъсирването	<i>Чести:</i> кървене (хематоми, хематурия, хемоптиза, кървене от венците) <i>Нечести:</i> анемия
<i>Нарушения на имунната система</i>	<i>Редки:</i> алергична реакция	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	<i>Редки:</i> хипокалиемия	
<i>Нарушения на нервната система</i>	<i>Редки:</i> безпокойство, сънливост, световъртеж, замаяване, главоболие, обърканост	
<i>Съдови нарушения</i>	<i>Редки:</i> хипотония	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	<i>Редки:</i> задух, кашлица	<i>Нечести:</i> задух
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	<i>Нечести:</i> гадене, повръщане <i>Редки:</i> коремна болка, диспепсия, гастрит, запек, диария	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	<i>Нечести:</i> повишаване на стойностите на чернодробните ензими, патологична чернодробна функция <i>Редки:</i> билирубинемия	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	<i>Нечести:</i> обрив, сърбеж	<i>Нечести:</i> обрив, сърбеж
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	<i>Нечести:</i> отоци, периферни отоци, повишена температура, секреция от раната <i>Редки:</i> гръдна болка, умора, горещи вълни, болки в краката, генитален оток, зачервяване, синкоп	<i>Нечести:</i> гръдна болка

В други изпитвания и по време на постмаркетинговото наблюдение са докладвани и редки случаи на вътречерепно/вътремозъчно или ретроперитонеално кървене.

4.9 Предозиране

Фондапаринукс в дози по-високи от препоръчаните може да доведе до повишен риск от кървене. Няма познат антидот на фондапаринукс.

При предозиране, усложнено с кървене, лечението трябва да се прекъсне и да се потърси първичната причина. Трябва да се обмисли започване на подходящо лечение като хирургична хемостаза, кръвопреливане, преливане на прясна плазма, плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства.
АТС код: B01AX05

Фармакодинамични ефекти

Фондапаринукс е синтетичен и селективен инхибитор на активиран фактор X (Ха). Антитромботичната активност на фондапаринукс е резултат от медираното от антиромбин III (АТIII) селективно инхибиране на фактор Ха. Чрез селективно свързване с АТIII, фондапаринукс потенцира (около 300 пъти) естествената неутрализация на фактор Ха от АТIII. Неутрализирането на фактор Ха прекъсва коагулационната каскада и инхибира както образуването на тромбин, така и развитието на тромб. Фондапаринукс не инактивира тромбина (активиран фактор II) и не оказва ефект върху тромбоцитите.

В доза от 2,5 mg фондапаринукс не повлиява рутинните коагулационни тестове като активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), активирано време на кръвосъсирване (ACT) или плазмените тестове за протромбиново време (PT)/международно стандартизирано съотношение (INR), както и време на кървене и фибринолитична активност. Все пак са получавани редки спонтанни съобщения за удължаване на aPTT.

Фондапаринукс не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения.

Клинични изпитвания

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници, лекувани за период до 9 дни

Клиничната програма за фондапаринукс е създадена, за да покаже ефикасността на фондапаринукс за предпазване от венозна тромбоемболия, т.е. проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболитизъм при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници, като фрактура на бедрената кост, големи операции на коляното или операции за смяна на тазобедрената става. В контролирани клинични изпитвания фаза II и III са включени повече от 8 000 пациенти (фрактура на бедрената кост – 1 711, смяна на тазобедрената става – 5 829, голяма операция на коляното – 1 367). Фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, приложен 6 – 8 часа постоперативно, е сравнена с еноксапарин 40 mg веднъж дневно, приложен 12 часа преди операцията, или 30 mg два пъти дневно, започнат 12-24 часа след операцията.

При обобщен анализ на тези изпитвания препоръчваният режим на дозиране на фондапаринукс спрямо еноксапарин е свързан със значително понижаване (54% [95% CI, 44 %; 63%]) честотата на венозна тромбоемболия, оценявана до 11-тия ден след операцията, независимо от типа на операцията. По-голямата част от крайните събития са диагностицирани чрез предварително насрочена венография и са били главно дистална дълбока венозна тромбоза, като случаите на

проксимална дълбока венозна тромбоза също са намалели значително. Честотата на симптоматичната венозна тромбоемболия, включително на белодробния тромбоемболизъм, между отделните терапевтични групи не е била значително различна.

При изпитвания спрямо еноксапарин 40 mg веднъж дневно, приложен 12 часа преди операцията, сериозно кървене е наблюдавано при 2,8% от пациентите на лечение с препоръчаната доза фондапаринукс, в сравнение с 2,6% при пациентите на лечение с еноксапарин.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на операция при фрактура на бедрената кост, лекувани за период до 24 дни след начална профилактика от 1 седмица

В едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване 737 пациенти са лекувани с фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно за 7 +/- 1 дни след операция при фрактура на бедрената кост. В края на този период 656 пациенти са рандомизирани да получават фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно или плацебо за допълнителен период от 21 +/- 2 дни. Фондапаринукс е довел до значително намаляване на общия брой случаи на венозна тромбоемболия в сравнение с плацебо [съответно 3 пациенти (1,4%) спрямо 77 пациенти (35%)]. По-голяма част (70/80) от докладваните случаи на венозна тромбоемболия са открити чрез венография асимптомни случаи на дълбока венозна тромбоза. Фондапаринукс е довел и до значително намаляване на случаите на клинично проявена венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоемболия и/или белодробен тромбоемболизъм) [съответно 1 (0,3%) спрямо 9 (2,7%) пациенти], включително и два фатални случая на белодробен тромбоемболизъм, докладвани в групата на плацебо. Сериозно кървене на оперативното място и без фатални последици е наблюдавано при 8 пациенти (2,4%), лекувани с фондапаринукс 2,5 mg, в сравнение с 2 (0,6%), лекувани с плацебо.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на коремна операция и с преценен висок риск за тромбоемболични усложнения, като пациенти с операции за карцином в коремната област

В едно двойно сляпо клинично изпитване 2 927 пациенти са рандомизирани да получават фондапаринукс 2,5mg веднъж дневно или далтепарин 5 000 IU веднъж дневно с една предоперативна инжекция от 2 500 IU и с 2 500 IU първа постоперативна инжекция за 7±2 дни. Основните оперативни места са били колон/ректум, стомах, черен дроб, холецистектомия или други билиарни проблеми. Шестдесет и девет процента от пациентите са били подложени на операция за карцином. В изпитването не са включени пациенти с урогенитални (различни от бъбречни) или гинекологични операции, както и пациенти с лапароскопски и съдови операции.

В това изпитване общият брой на случаи на венозна тромбоемболия е бил 4,6% (47/1 027) с фондапаринукс, спрямо 6,1%: (62/1 021) с далтепарин: намалението на относителния риск [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Разликата в общата честота на венозна тромбоемболия между групите на лечение, която не е била статистически значима, се дължи главно на намаление на случаите на асимптомна дистална дълбока венозна тромбоза. Броят на случаи с клинично проявена дълбока венозна тромбоза е бил сходен в групите на лечение: 6 пациенти (0,4%) в групата на фондапаринукс спрямо 5 пациенти (0,3%) в групата на далтепарин. В голямата подгрупа на пациенти с операция за карцином (69% от всички пациенти), нивата на венозна тромбоемболия са били 4,7% в групата на лечение с фондапаринукс спрямо 7,7% в групата на далтепарин.

Сериозно кървене е наблюдавано при 3,4% от пациентите в групата на фондапаринукс и при 2,4% от пациентите в групата на далтепарин.

Профилактика на венозна тромбоемболия при нехирургични пациенти, които са с повишен риск от развитие на тромбоемболични усложнения поради намалена подвижност по време на остро заболяване

В едно рандомизирано двойно сляпо клинично изпитване 839 пациенти са лекувани с фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно или с плацебо за 6 до 14 дни. В това изпитване са

включени пациенти с остри заболявания, на възраст ≥ 60 години, за които се изисква почивка на легло за най-малко 4 дни и които са хоспитализирани за конгестивна сърдечна недостатъчност клас III/IV по NYHA и/или остро респираторно заболяване и/или остра инфекция или възпалително заболяване. Фондапаринукс е намалил значително общия брой на случаи на венозна тромбоемболия в сравнение с плацебо [съответно 18 пациенти (5,6%) спрямо 34 пациенти (10,5%)]. По-голям брой от случаите са били на асимптомна дистална венозна тромбоза. Фондапаринукс е намалил значително и случаите на съпътстващ фатален белодробен тромбоемболизъм [съответно 0 пациенти (0,0%) спрямо 5 (1,2%)]. Сериозно кървене е наблюдавано при 1 пациент от всяка група (0,2%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След подкожно прилагане фондапаринукс се абсорбира изцяло и бързо (абсолютна бионаличност 100%). След прилагане на една подкожна инжекция фондапаринукс 2,5 mg на млади и здрави лица пиковата плазмена концентрация (средна $C_{max} = 0,34$ mg/l) се достига за 2 часа след приложението. Плазмените концентрации на половината от стойностите за средна C_{max} се достигат за 25 минути след прилагане на дозата.

При здрави лица в напреднала възраст фармакокинетичните параметри на фондапаринукс са линейни в границите от 2 до 8 mg, приложени подкожно. След приложение веднъж дневно стационарните плазмени нива се достигат след 3 или 4 дни с 1,3 пъти повишение на C_{max} и AUC.

Оценените средни (CV%) фармакокинетични параметри на фондапаринукс в стационарно състояние при пациенти, подложени на операция за смяна на тазобедрената става, приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, са: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) и C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). При пациенти с фрактура на бедрената кост, свързана с напредналата им възраст, плазмените концентрации на фондапаринукс в стационарно състояние са: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Разпределение

Обемът на разпределение на фондапаринукс е ограничен (7-11 литра). *In vitro*, фондапаринукс се свързва специфично и в голяма степен с белтъка антитромбин, като свързването е зависимо от дозата и плазмената концентрация (98,6% до 97,0% в границите на концентрации от 0,5 до 2 mg/l). Фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, включително и с тромбоцитен фактор 4 (PF4).

Тъй като фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, освен с АТIII, не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти на базата на изместване от местата на свързване с плазмените протеини.

Метаболизъм

Въпреки че няма цялостна оценка, няма данни за метаболизиране на фондапаринукс и по-специално няма данни за образуване на активни метаболити.

Фондапаринукс не инхибира *in vitro* CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4). Поради тази причина не се очаква фондапаринукс да взаимодейства с други лекарствени продукти *in vivo* чрез инхибиране на CYP-медиацията на метаболизъм.

Екскреция/Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е около 17 часа при здрави, млади лица и около 21 часа при здрави лица в напреднала възраст. Фондапаринукс се екскретира в 64-77 % от бъбреците под формата на непроменено вещество.

Специфични групи пациенти

Деца - Фондапаринукс не е изпитван при тази популация.

Пациенти в напреднала възраст - Бъбречната функция може да намалее с възрастта и, поради тази причина, капацитетът за елиминиране на фондапаринукс може да е намален при пациенти в напреднала възраст. При пациенти >75 години, подложени на ортопедична операция, очакваният плазмен клирънс е 1,2 до 1,4 пъти по-нисък от този при пациентите на възраст <65 години.

Бъбречно увреждане - В сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min), плазменият клирънс е с 1,2 до 1,4 пъти по-нисък при пациентите с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и средно 2 пъти по-нисък при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 50 ml/min). При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазменият клирънс е приблизително 5 пъти по-нисък в сравнение с този при нормална бъбречна функция. Свързаните с това стойности на елиминационен полуживот са 29 часа при пациенти с умерено и 72 часа при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пол - Не са наблюдавани различия във връзка с пола след коригиране на дозата спрямо телесното тегло.

Раса - Фармакокинетични различия поради расова принадлежност не са проучвани проспективно. Въпреки това, изпитвания, проведени при здрави лица от азиатски произход (японци), не са показали различен фармакокинетичен профил в сравнение със здрави лица от кавказки произход. Подобно на това, не са наблюдавани различия в плазмения клирънс между афроамериканци и лица от кавказки произход, подложени на ортопедична операция.

Телесно тегло - Плазменият клирънс на фондапаринукс се повишава с телесното тегло (9% повишение на 10 kg).

Чернодробно увреждане - След подкожно прилагане на еднократна доза фондапаринукс при индивиди с умерено по тежест чернодробно увреждане (Child-Pugh категория В), общите (т.е. на свързания и на несвързания) C_{max} и AUC са се понижали съответно с 22% и 39% в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. Понижените плазмени концентрации на фондапаринукс при индивиди с чернодробно увреждане се дължат на намалено свързване с АТШ, което е следствие от понижените плазмени концентрации на АТШ; това води до повишен бъбречен клирънс на фондапаринукс. Следователно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се очаква концентрациите на несвързания фондапаринукс да бъдат променени и по тази причина, основавайки се на фармакокинетиката, не е необходимо коригиране на дозата.

Фармакокинетиката на фондапаринукс не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Изпитванията при животни са недостатъчни за определяне на токсичните ефекти върху репродуктивността поради ограничената експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен резервоар (1 ml) от стъкло тип I, градуиран с 27 разделения x 12,7 mm игла с бутало от бромобутилов или хлоробутилов еластомер.

Arixtra се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки. Има два вида спринцовки:

- спринцовка с жълто бутало и автоматична система за безопасност
- спринцовка с жълто бутало и ръчна система за безопасност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подкожната инжекция се прилага по същия начин, както с класическата спринцовка.

Парентералният разтвор трябва да се прегледа за наличието на частици или помътняване преди приложение.

Указания за самостоятелно приложение са включени в листовката за пациента.

Системата за защита на иглата на Arixtra предварително напълнени спринцовки е създадена със система за безопасност за предпазване от убождане с иглата след инжектиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/005-008

EU/1/02/206/024

EU/1/02/206/025

EU/1/02/206/026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002

Дата на последно подновяване: 21 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) съдържа 2,5 mg фондапаринукс натрий (*fondaparinux sodium*).

Помощно(и) вещество(а): Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза и затова на практика не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Разтворът е прозрачна и безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници като фрактури на бедрената кост, тежки операции на коляното или операции за смяна на тазобедрената става.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на коремна операция, при които е установен висок риск от развитие на тромбоемболични усложнения като пациенти с предстояща коремна операция по повод карцином (вж. точка 5.1).

Профилактика на венозна тромбоемболия при нехирургични пациенти с определен висок риск за развитие на венозна тромбоемболия, които са имобилизирани поради остро заболяване като сърдечна недостатъчност и/или остри респираторни заболявания, и/или остри инфекции или възпалително заболяване.

Лечение на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (UA/NSTEMI) при пациенти, при които не е показано спешно (< 120 min) инвазивно лечение (перкутанна коронарна интервенция) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Лечение на миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) при пациенти, които са лекувани с тромболитици или които първоначално не са получили друг вид реперфузионна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациенти, подложени на големи ортопедични или коремни операции

Препоръчаната доза фондапаринукс е 2,5 mg веднъж дневно, приложена постоперативно чрез подкожно инжектиране.

Началната доза трябва да се приложи 6 часа след края на операцията при установено наличие на хемостаза.

Лечението трябва да бъде продължено до намаляване на риска от развитие на венозен тромбоемболизъм, като това обикновено е най-малко 5 до 9 дни след операцията, когато пациентът преминава на амбулаторно наблюдение. Опитът показва, че при пациенти подложени на операция при фрактура на бедрената кост, рискът от развитие на венозен тромбоемболизъм продължава да съществува и след 9 дни от края на операцията. При тези пациенти трябва да се има предвид приложението на продължителна профилактика с фондапаринукс за максимално 24 допълнителни дни (вж. точка 5.1).

Нехирургични пациенти с висок риск за развитие на тромбоемболични усложнения на базата на оценка на индивидуалния риск

Препоръчваната доза фондапаринукс е 2,5 mg веднъж дневно, приложена под формата на подкожна инжекция. Клинично проучена при пациенти е продължителност на лечението от 6 до 14 дни (вж. точка 5.1)

Лечение на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (UA/NSTEMI)

Препоръчваната доза фондапаринукс е 2,5 mg веднъж дневно, приложена под формата на подкожна инжекция. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата и да продължи най-много до 8 дни или до изписването от болница, ако то настъпи по-рано.

Ако на пациента му предстои перкутанна коронарна интервенция (PCI), по време на провеждането ѝ трябва да се приложи нефракциониран хепарин съгласно местната практика, като се има предвид потенциалният риск за пациента от кървене, включително времето от последната доза фондапаринукс (вж. точка 4.4). Времето на повторното започване на подкожното приложение на фондапаринукс след свалянето на катетъра трябва да се основава на клинична преценка. В основното UA/NSTEMI клинично проучване, лечението с фондапаринукс е започвало отново не по-рано от 2 часа след свалянето на катетъра.

Лечение на миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI)

Препоръчваната доза фондапаринукс е 2,5 mg веднъж дневно. Първата доза фондапаринукс се прилага интравенозно, а следващите дози се прилагат чрез подкожна инжекция. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата и да продължи най-много до 8 дни или до изписването от болница, ако то настъпи по-рано.

Ако на пациента му предстои непървична перкутанна коронарна интервенция, по време на провеждането ѝ трябва да се приложи нефракциониран хепарин съгласно местната практика, като се има предвид потенциалният риск за пациента от кървене, включително времето от последната доза фондапаринукс (вж. точка 4.4). Времето на повторното започване на подкожното приложение на фондапаринукс след свалянето на катетъра трябва да се основава на клинична преценка. В основното STEMI клинично проучване, лечението с фондапаринукс е започвало отново не по-рано от 3 часа след свалянето на катетъра.

При пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента или нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, на които предстои операция за поставяне на байпас на коронарните артерии (CABG), по възможност фондапаринукс не трябва да се прилага в продължение на 24 часа преди операцията и приложението му може да започне отново 48 часа след операцията.

Специфични групи пациенти

Профилактика на венозна тромбоемболия след операция

При пациенти с операции времето за приложение на първата инжекция фондапаринукс трябва да се спазва стриктно, ако пациентите са на възраст ≥ 75 години и/или с телесно тегло < 50 kg, както и при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс в границите от 20 до 50 ml/min.

Първата инжекция фондапаринукс трябва да бъде приложена не по-рано от 6 часа след операцията. Инжекцията не трябва да се прави, при положение че не е установено наличието на хемостаза (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

- *Профилактика на венозна тромбоемболия* - Фондапаринукс не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс <20 ml/min (вж. точка 4.3). При пациенти с креатининов клирънс в границите от 20 до 50 ml/min, дозата трябва да се намали до 1,5 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс >50 ml/min).
- *Лечение на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента* - фондапаринукс не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс < 20 ml/min (вж. точка 4.3). Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс > 20 ml/min.

Чернодробно увреждане - Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане фондапаринукс трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като тази група пациенти не е проучвана (вж. точки 4.4 и 5.2).

Деца - Не се препоръчва употребата на фондапаринукс при деца под 17 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

- *Подкожно приложение*
Фондапаринукс се прилага чрез дълбока подкожна инжекция, докато пациентът е в легнало положение. Местата на приложение в коремната стена трябва да се сменят постоянно между ляво и дясно антеролатерално и ляво и дясно постлатерално. За да се избегне загуба на лекарствен продукт, когато се използва предварително напълнената спринцовка преди инжектиране, не трябва да се освобождава въздушното мехурче от спринцовката. Цялата игла трябва да бъде забита перпендикулярно в кожна гънка, захваната с палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се придържа по време на инжектирането.
- *Интравенозно приложение (първа доза само при пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента)*
Интравенозното приложение трябва да се осъществи през съществуваща интравенозна канюла, директно или като се използва минисак с малък обем (25 или 50 ml) 0,9% физиологичен разтвор. За да се избегне загуба на лекарствен продукт когато се използва предварително напълнена спринцовка, не избутвайте въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране. След инжектирането системата трябва да се промие добре с физиологичен разтвор, за да се осигури приложение на цялото количество от лекарствения продукт. Ако лекарството се прилага чрез минисак, инфузията трябва да продължи 1 до 2 минути.

За допълнителни указания за употреба и изхвърляне вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- активно клинично значимо кървене
- остър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане, дефинирано от креатининов клирънс < 20 ml/min.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Фондапаринукс не трябва да се прилага интрамускулно.

Кръвоизливи

Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, при които има повишен риск от развитие на кръвоизлив, като пациенти с вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването, (напр. брой на тромбоцитите $<50\,000/\text{mm}^3$), активно улцерозно стомашно-чревно заболяване и скорошен вътречерепен кръвоизлив, както и скоро след мозъчна, гръбначномозъчна или очна операция и при специфични групи пациенти, както е посочено по-долу.

При профилактика на венозна тромбоемболия не трябва да се прилагат средства, които повишават риска от развитие на кръвоизлив едновременно с фондапаринукс. Такива средства включват дезирудин, фибринолитици, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или нискомолекулни хепарини. При необходимост трябва да се прилага едновременно лечение с антагонист на витамин К според информацията, приложена в точка 4.5. Други антиагрегантни лекарствени продукти (ацетилсалицилова киселина, дипиридамомл, сулфинпиразон, тиклопидин или клопидогрел), както и НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание. При необходимост от едновременно приложение е необходимо строго наблюдение.

При лечение на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, фондапаринукс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които са лекувани едновременно с други лекарства, които повишават риска от кръвоизлив (като GPIIb/IIIa инхибитори и тромболитици).

Перкутанна коронарна интервенция и риск от тромбоза на насочващия катетър

При пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, на които предстои първична перкутанна коронарна интервенция, не се препоръчва приложението на фондапаринукс преди и по време на перкутанната коронарна интервенция. Също така при пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента с животозастрашаващи състояния, при които се налага спешна реваскуларизация, не се препоръчва приложението на фондапаринукс преди и по време на перкутанна коронарна интервенция. Това са пациенти с рефракторна или рекурентна стенокардия, свързана с динамично ST отклонение, сърдечна недостатъчност, животозастрашаващи аритмии или хемодинамична нестабилност.

При пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, на които предстои непървична перкутанна коронарна интервенция, приложението на фондапаринукс като единствен антикоагулант по време на перкутанната коронарна интервенция не се препоръчва. Това налага използването на нефракциониран хепарин съгласно местната практика (вж. точка 4.2).

Има ограничени данни за приложението на нефракциониран хепарин по време на непървична перкутанна коронарна интервенция при пациенти, лекувани с фондапаринукс (вж. точка 5.1). При пациенти, претърпели непървична перкутанна коронарна интервенция 6-24 часа след последната доза фондапаринукс, медианата на дозата нефракциониран хепарин е била 8 000 IU, а честотата на голям кръвоизлив 2% (2/98). При пациенти, претърпели непървична перкутанна коронарна интервенция < 6 часа след последната доза фондапаринукс, медианата на дозата нефракциониран хепарин е била 5 000 IU, а честотата на голям кръвоизлив 4,1% (2/49).

Клинични изпитвания са показали нисък, но повишен риск от тромб на насочващия катетър при пациенти, лекувани само с фондапаринукс като антикоагулант по време на перкутанна коронарна интервенция в сравнение с контрола. Честотата при непървична перкутанна коронарна интервенция при нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента е била 1,0% спрямо 0,3% (фондапаринукс спрямо еноксапарин), а при първична перкутанна коронарна интервенция е била 1,2% спрямо 0% (фондапаринукс спрямо контрола).

Спинална /Епидурална анестезия

При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, не може да се изключи развитието на епидурални или спинални хематоми, които могат да доведат до дългосрочна или трайна парализа, при едновременното приложение на фондапаринукс и спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция. Рискът от развитие на тези редки нежелани реакции може да е по-висок при постоперативно приложение на вътрешни епидурални катетри или едновременно приложение с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от кървене. Тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, при пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава намалено елиминиране и повишена експозиция на фондапаринукс (вж. точка 5.2). Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.2).

Ниско телесно тегло

Пациентите с телесно тегло <50 kg са с повишен риск от кървене. Елиминирането на фондапаринукс намалява с намаляване на теглото. Фондапаринукс трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Известно е, че фондапаринукс се екскретира главно през бъбреците.

- *Профилактика на венозна тромбоемболия* - Пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min са с повишен риск от кървене и венозна тромбоемболия, и трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2). Има ограничени клинични данни за пациенти с креатининов клирънс, по-малък от 30 ml/min.
- *Лечение на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента* - Има ограничени клинични данни за приложението на фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс между 20 и 30 ml/min за лечение на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. По тази причина лекарят трябва да определи дали ползата от лечението превишава риска (вж. точки 4.2 и 4.3).

Тежко чернодробно увреждане

Не е необходима промяна на дозата на фондапаринукс. Въпреки това, към приложение на фондапаринукс трябва да се пристъпи с повишено внимание поради повишения риск от кървене поради липса на фактори на кръвосъсирването при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения

Фондапаринукс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за НГТ. Ефикасността и безопасността на фондапаринукс не са проучвани формално при пациенти с НГТ тип II. Фондапаринукс не се свързва с тромбоцитен фактор 4 и не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения (НГТ) тип II. Все пак рядко са получавани спонтанни съобщения за НГТ при пациенти, лекувани с фондапаринукс. Досега не е била установена причинно-следствена връзка между лечение с фондапаринукс и появата на НГТ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от кървене се повишава при едновременно приложение на фондапаринукс със средства, които могат да потенцират риска от развитие на кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Пероралните антикоагуланти (варфарин), антиагрегантите (ацетилсалицилова киселина), НСПВС (пироксикам) и дигоксин не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс. Дозата на фондапаринукс (10 mg) при изпитванията за взаимодействия е била по-висока от тази, която се препоръчва за настоящите показания. Фондапаринукс не повлиява нито INR активността на варфарин, нито времето на кървене при лечение с ацетилсалицилова киселина или пироксикам, нито фармакокинетиката на дигоксин в стационарно състояние.

Последващо лечение с друг антикоагулант

При започване на лечение с хепарин или нискомолекулни хепарини първата инжекция, според общото правило, трябва да се приложи един ден след последната инжекция фондапаринукс. При необходимост от последващо лечение с антагонист на витамин К, лечението с фондапаринукс трябва да се продължи до достигане на определените стойности на INR.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на фондапаринукс при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие поради ограничената експозиция. Фондапаринукс не трябва да се използва при бременни жени освен в случай на категорична необходимост.

Фондапаринукс се екскретира в кърмата на плъхове, но не е известно дали се екскретира в човешката кърма. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с фондапаринукс. Въпреки това, пероралната резорбция при деца е малко вероятна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фондапаринукс в доза от 2,5 mg е оценявана при:

- 3 595 пациенти, подложени на голяма ортопедична операция на долните крайници и лекувани за период до 9 дни
- 327 пациенти, оперирани за фрактура на бедрената кост, лекувани за 3 седмици след начална профилактика за една седмица
- 1 407 пациенти, подложени на коремна операция, лекувани за период до 9 дни
- 425 пациенти с риск от развитие на тромбоемболични усложнения, лекувани за период до 14 дни
- 10 057 пациенти, подложени на лечение за остър коронарен синдром с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента
- 6 036 пациенти, подложени на лечение за остър коронарен синдром с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента.

При профилактика на венозна тромбоемболия нежеланите реакции, съобщени от изследователите като най-малко вероятно свързани с фондапаринукс, са представени във всяка група по честота (много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$; много редки: $\leq 1/10\ 000$) и системо-органна класификация в низходящ ред по отношение на тежестта; тези нежелани реакции трябва да се разглеждат в хирургичния и медицински контекст.

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции при пациенти, подложени на голяма ортопедична операция на долните крайници и/или коремна операция	Нежелани реакции при нехирургични пациенти
<i>Инфекции и инфестации</i>	<i>Редки:</i> инфекция на постоперативни рани	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	<i>Чести:</i> постоперативен кръвоизлив, анемия <i>Нечести:</i> кървене (епистаксис, гастроинтестинално кървене, хемоптиза, хематурия, хематом), тромбцитопения, пурпура, тромбцитемия, тромбцитни аномалии, нарушения на кръвосъсирването	<i>Чести:</i> кървене (хематоми, хематурия, хемоптиза, кървене от венците) <i>Нечести:</i> анемия
<i>Нарушения на имунната система</i>	<i>Редки:</i> алергична реакция	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	<i>Редки:</i> хипокалиемия	
<i>Нарушения на нервната система</i>	<i>Редки:</i> безпокойство, сънливост, световъртеж, замаяване, главоболие, обърканост	
<i>Съдови нарушения</i>	<i>Редки:</i> хипотония	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	<i>Редки:</i> задух, кашлица	<i>Нечести:</i> задух
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	<i>Нечести:</i> гадене, повръщане <i>Редки:</i> коремна болка, диспепсия, гастрит, запек, диария	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	<i>Нечести:</i> повишаване на стойностите на чернодробните ензими, патологична чернодробна функция <i>Редки:</i> билирубинемия	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	<i>Нечести:</i> обрив, сърбеж	<i>Нечести:</i> обрив, сърбеж
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	<i>Нечести:</i> отоци, периферни отоци, повишена температура, секреция от раната <i>Редки:</i> гръдна болка, умора, горещи вълни, болки в краката, генитален оток, зачервяване, синкоп	<i>Нечести:</i> гръдна болка

В други изпитвания и по време на постмаркетинговото наблюдение са докладвани и редки случаи на вътречерепно/вътремозъчно или ретроперитонеално кървене.

Профилът на нежелани събития, докладван в програмата за остър коронарен синдром, е в съответствие с нежеланите лекарствени реакции, установени при профилактика на венозна тромбоемболия.

Кървенето е било често съобщавано събитие при пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. Честотата на установен голям кръвоизлив е била 2,1% (фондапаринукс) спрямо 4,1% (еноксапарин) до и включително Ден 9 в UA/NSTEMI клинично изпитване от фаза III, а честотата на установен тежък кръвоизлив с модифицирани TIMI критерии е била 1,1% (фондапаринукс) спрямо 1,4% (контрола [нефракциониран хепарин/плацебо]) до и включително Ден 9 във Фаза III STEMI клинично изпитване.

Най-често докладваните нежелани събития в UA/NSTEMI клиничното изпитване от фаза III (докладвани при най-малко 1% от пациентите на фондапаринукс) са били главоболие, гръдна болка и предсърдно мъждене.

В клинично изпитване от фаза III при пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента най-честите докладвани нежелани събития, които не са били свързани с кървене (докладвани при най-малко 1% от пациентите на фондапаринукс) са били предсърдно мъждене, пирексия, гръдна болка, главоболие, камерна тахикардия, повръщане и хипотония.

4.9 Предозиране

Фондапаринукс в дози по-високи от препоръчаните може да доведе до повишен риск от кървене. Няма познат антидот на фондапаринукс.

При предозиране, усложнено с кървене, лечението трябва да се прекъсне и да се потърси първичната причина. Трябва да се обмисли започване на подходящо лечение като хирургична хемостаза, кръвопреливане, преливане на прясна плазма, плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства.
АТС код: B01AX05

Фармакодинамични ефекти

Фондапаринукс е синтетичен и селективен инхибитор на активиран фактор X (Ха). Антитромботичната активност на фондапаринукс е резултат от медираното от антиромбин III (АТIII) селективно инхибиране на фактор Ха. Чрез селективно свързване с АТIII, фондапаринукс потенцира (около 300 пъти) естествената неутрализация на фактор Ха от АТIII. Неутрализирането на фактор Ха прекъсва коагулационната каскада и инхибира както образуването на тромбин, така и развитието на тромб. Фондапаринукс не инактивира тромбина (активиран фактор II) и не оказва ефект върху тромбоцитите.

В доза от 2,5 mg фондапаринукс не повлиява рутинните коагулационни тестове като активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), активирано време на кръвосъсирване (ACT) или плазмените тестове за протромбиново време (PT)/международно стандартизирано съотношение (INR), както и време на кървене и фибринолитична активност. Все пак са получавани редки спонтанни съобщения за удължаване на aPTT.

Фондапаринукс не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници, лекувани за период до 9 дни

Клиничната програма за фондапаринукс е създадена, за да покаже ефикасността на фондапаринукс за предпазване от венозна тромбоемболия, т.е. проксимална и дистална дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм при пациенти, подложени на големи ортопедични операции на долните крайници, като фрактура на бедрената кост, големи операции на коляното или операции за смяна на тазобедрената става. В контролирани клинични изпитвания фаза II и III са включени повече от 8 000 пациенти (фрактура на бедрената кост – 1 711, смяна на тазобедрената става – 5 829, голяма операция на коляното – 1367). Фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, приложен 6 – 8 часа постоперативно, е сравнена с еноксапарин 40 mg веднъж дневно, приложен 12 часа преди операцията, или 30 mg два пъти дневно, започнат 12-24 часа след операцията.

При обобщен анализ на тези изпитвания препоръчваният режим на дозиране на фондапаринукс спрямо еноксапарин е свързан със значително понижаване (54% [95% CI, 44 %; 63%]) честотата на венозна тромбоемболия, оценявана до 11-тия ден след операцията, независимо от типа на операцията. По-голямата част от крайните събития са диагностицирани чрез предварително насрочена венография и са били главно дистална дълбока венозна тромбоза, като случаите на проксимална дълбока венозна тромбоза също са намалели значително. Честотата на симптоматичната венозна тромбоемболия, включително на белодробния тромбоемболизъм, между отделните терапевтични групи не е била значително различна.

При изпитвания спрямо еноксапарин 40 mg веднъж дневно, приложен 12 часа преди операцията, сериозно кървене е наблюдавано при 2,8% от пациентите на лечение с препоръчаната доза фондапаринукс, в сравнение с 2,6% при пациентите на лечение с еноксапарин.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на операция при фрактура на бедрената кост, лекувани за период до 24 дни след начална профилактика от 1 седмица

В едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване 737 пациенти са лекувани с фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно за 7 +/- 1 дни след операция при фрактура на бедрената кост. В края на този период 656 пациенти са рандомизирани да получават фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно или плацебо за допълнителен период от 21 +/- 2 дни. Фондапаринукс е довел до значително намаляване на общия брой случаи на венозна тромбоемболия в сравнение с плацебо [съответно 3 пациенти (1,4%) спрямо 77 пациенти (35%)]. По-голяма част (70/80) от докладваните случаи на венозна тромбоемболия са открити чрез венография асимптомни случаи на дълбока венозна тромбоза. Фондапаринукс е довел и до значително намаляване на случаите на клинично проявена венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоемболия и/или белодробен тромбоемболизъм) [съответно 1 (0,3%) спрямо 9 (2,7%) пациенти], включително и два фатални случая на белодробен тромбоемболизъм, докладвани в групата на плацебо. Сериозно кървене, на оперативното място и без фатални последици е наблюдавано при 8 пациенти (2,4%), лекувани с фондапаринукс 2,5 mg, в сравнение с 2 (0,6%), лекувани с плацебо.

Профилактика на венозна тромбоемболия при пациенти, подложени на коремна операция и с преценен висок риск за тромбоемболични усложнения, като пациенти с операции за карцином в коремната област

В едно двойно сляпо клинично изпитване 2 927 пациенти са рандомизирани да получават фондапаринукс 2,5mg веднъж дневно или далтепарин 5 000 IU веднъж дневно с една предоперативна инжекция от 2 500 IU и с 2 500 IU първа постоперативна инжекция за 7±2 дни. Основните оперативни места са били колон/ректум, стомах, черен дроб, холецистектомия или други билиарни проблеми. Шестдесет и девет процента от пациентите са били подложени на операция за карцином. В изпитването не са включени пациенти с урогенитални (различни от бъбречни) или гинекологични операции, както и пациенти с лапароскопски и съдови операции.

В това изпитване общият брой на случаи на венозна тромбоемболия е бил 4,6% (47/1 027) с фондапаринукс, спрямо 6,1%: (62/1 021) с далтепарин: намалението на относителния риск [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Разликата в общата честота на венозна тромбоемболия между групите на лечение, която не е била статистически значима, се дължи главно на намаление на случаите на асимптомна дистална дълбока венозна тромбоза. Броят на случаи с клинично проявена дълбока венозна тромбоза е бил сходен в групите на лечение: 6 пациенти (0,4%) в групата на фондапаринукс спрямо 5 пациенти (0,3%) в групата на далтепарин. В голямата подгрупа на пациенти с операция за карцином (69% от всички пациенти), нивата на венозна тромбоемболия са били 4,7% в групата на лечение с фондапаринукс спрямо 7,7% в групата на далтепарин.

Сериозно кървене е наблюдавано при 3,4% от пациентите в групата на фондапаринукс и при 2,4% от пациентите в групата на далтепарин.

Профилактика на венозна тромбоемболия при нехирургични пациенти, които са с повишен риск от развитие на тромбоемболични усложнения поради намалена подвижност по време на остро заболяване

В едно рандомизирано двойно сляпо клинично изпитване 839 пациенти са лекувани с фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно или с плацебо за 6 до 14 дни. В това изпитване са включени пациенти с остри заболявания, на възраст ≥ 60 години, за които се изисква почивка на легло за най-малко 4 дни и които са хоспитализирани за конгестивна сърдечна недостатъчност клас III/IV по NYHA и/или остро респираторно заболяване и/или остра инфекция или възпалително заболяване. Фондапаринукс е намалил значително общия брой на случаи на венозна тромбоемболия в сравнение с плацебо [съответно 18 пациенти (5,6%) спрямо 34 пациенти (10,5%)]. По-голям брой от случаите са били на асимптомна дистална венозна тромбоза. Фондапаринукс е намалил значително и случаите на съпътстващ фатален белодробен тромбоемболизъм [съответно 0 пациенти (0,0%) спрямо 5 (1,2%)]. Сериозно кървене е наблюдавано при 1 пациент от всяка група (0,2%).

Лечение на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (UA/NSTEMI)

OASIS 5 е двойно-сляпо, рандомизирано не-инфериорно изпитване с фондапаринукс 2,5 mg, прилаган подкожно веднъж дневно спрямо еноксапарин 1mg/kg, прилаган подкожно два пъти дневно при приблизително 20 000 пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента. Всички пациенти са получили стандартно лечение за нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, като 34% от пациентите са били подложени на перкутанна коронарна интервенция и на 9% е бил поставен байпас на коронарните артерии. Средната продължителност на лечението е била 5,5 дни в групата на фондапаринукс и 5,2 дни в групата на еноксапарин. Ако е извършена перкутанна коронарна интервенция, на пациентите интравенозно е прилаган или фондапаринукс (пациенти на фондапаринукс) или коригиран според теглото нефракциониран хепарин (пациенти на еноксапарин) като допълнителна терапия, в зависимост от времето на последната, приложена подкожно доза, и планираното приложение на GP IIb/IIIa инхибитор. Средната възраст на пациентите е била 67 години и около 60% са били най-малко на 65 годишна възраст. Около 40% и съответно 17% от пациентите са имали леко (креатининов клирънс ≥ 50 до <80 ml/min) или умерено (креатининов клирънс ≥ 30 до <50 ml/min) бъбречно увреждане.

Определената първична крайна точка е била комбинация от смърт, миокарден инфаркт и рефракторна исхемия в рамките на 9 дни от рандомизацията. В групата пациенти на фондапаринукс, 5,8% са претърпели събитие до Ден 9 в сравнение с 5,7% при пациентите, лекувани с еноксапарин (съотношение на риска 1,01; 95% CI; 0,90; 1,13; едностранна не-инфериорна p стойност = 0,003).

До Ден 30 честотата на смъртност по всички причини е намаляла значително от 3,5% за еноксапарин до 2,9% за фондапаринукс (съотношение на риска 0,83; 95% CI; 0,71; 0,97, p=0,02).

Ефектът върху честотата на миокарден инфаркт и рефракторна исхемия не е бил статистически различен между групите на лечение с фондапаринукс и еноксапарин.

В Ден 9 честотата на голямо кръвене при фондапаринукс и еноксапарин е била 2,1% и съответно 4,1% (съотношение на риска 0,52; 95% CI; 0,44; 0,61; $p < 0,001$).

Данните за ефикасност и резултатите за голям кръвоизлив са били сходни при пациентите от предварително определените подгрупи, като пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, вид съпътстващи тромбоцитни антиагреганти (аспирин, тиенопиридини или инхибитори на GP IIb/IIIa).

В подгрупата пациенти, лекувани с фондапаринукс или еноксапарин, които са претърпели перкутанна коронарна интервенция, 8,8% и съответно 8,2% от пациентите са получили смърт/миокарден инфаркт/рефракторна исхемия в рамките на 9 дни от рандомизацията (съотношение на риска 1,08, 95% CI, 0,92;1,27). В тази подгрупа, честотата на голям кръвоизлив при фондапаринукс и еноксапарин в Ден 9 е била 2,2% и съответно 5,0% (съотношение на риска 0,43, 95% CI, 0,33;0,57).

Лечение на миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI)

OASIS 6 е двойно-сляпо, рандомизирано изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно спрямо обичайна терапия (плацебо (47%) или нефракциониран хепарин (53%)) при приблизително 12 000 пациенти с миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. Всички пациенти са получили стандартно лечение за миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, включително първична перкутанна коронарна интервенция (31%), тромболитици (45%) или липса на реперфузия (24%). От пациентите, лекувани с тромболитик, 84% са лекувани с нефибриново специфично средство (главно стрептокиназа). Средната продължителност на лечение с фондапаринукс е била 6,2 дни. Средната възраст на пациентите е била 61 години и приблизително 40% са били най-малко на 65 годишна възраст. Приблизително 40% и съответно 14% от пациентите са имали леко (креатининов клирънс ≥ 50 до < 80 ml/min) или умерено (креатининов клирънс ≥ 30 до < 50 ml/min) бъбречно увреждане.

Определената първична крайна точка е била комбинация от смърт и повторен миокарден инфаркт в рамките на 30 дни от рандомизацията. Честотата на смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 значително е намаляла от 11,1% за контролната група до 9,7% в групата на фондапаринукс (съотношение на риска 0,86; 95% CI; 0,77; 0,96; $p = 0,008$). В предварително определените подгрупи, в които фондапаринукс се сравнява с плацебо (т.е. пациенти, лекувани с фибрин-неспецифични литици (77,3), липса на реперфузия (22%), специфични фибринолитици (0,3%), първична перкутанна коронарна интервенция (0,4%)), честотата на смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 е намаляла значително от 14,0% при плацебо до 11,3% (съотношение на риска 0,80; 95% CI, 0,69; 0,93, $p = 0,003$). В предварително определените подгрупи, в които фондапаринукс се сравнява с нефракциониран хепарин (пациенти, лекувани с първична перкутанна коронарна интервенция (58,5%), фибрин-специфични литици (13%), фибрин-неспецифични литици (2,6%) и липса на реперфузия (25,9%)), ефектите на фондапаринукс и нефракционирания хепарин върху смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 не са били статистически различни: съответно 8,3% спрямо 8,7% (съотношение на риска 0,94; 95% CI, 0,79; 1,11 $p = 0,460$). Все пак в тези подгрупи, при подгрупата пациенти, с показание и подложени на тромболиза или оставени без реперфузия (т.е. пациенти, които не са подложени на първична перкутанна коронарна интервенция), честотата на смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 е намаляла значително от 14,3% на нефракциониран хепарин до 11,5% с фондапаринукс (съотношение на риска 0,79; 95% CI, 0,64; 0,98 $p = 0,03$).

Честотата на смъртност по всички причини в Ден 30 е намаляла също така значително от 8,9% за контролната група до 7,8% в групата на фондапаринукс (съотношение на риска 0,87; 95% CI; 0,77; 0,98; $p = 0,02$). Разликата в смъртността е била статистически значима в подгрупи 1 (сравнявани с плацебо), но не и в подгрупи 2 (сравнявани с нефракциониран хепарин).

Предимството в групата на фондапаринукс по отношение на смъртността се е запазило до края на проследяването в Ден 180.

При пациенти, които са били реваскуларизирани с тромболитик, фондапаринукс е намалил значително честотата на смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 от 13,6% за контролната група на 10,9% (съотношение на риска 0,79; 95% CI; 0,68; 0,93; $p = 0,003$). При пациенти, при които първоначално не е била проведена реперфузия, честотата на смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 е намалела значително от 15% за контролната група до 12,1% за групата на фондапаринукс (съотношение на риска 0,79; 95% CI; 0,65; 0,97; $p = 0,023$). При пациенти, лекувани с първична перкутанна коронарна интервенция, честотата на смърт/повторен миокарден инфаркт в Ден 30 не е била статистически различна между двете групи [6,0% в групата на фондапаринукс спрямо 4,8% в контролната група; съотношение на риска 1,26; 95% CI, 0,96; 1,66].

До Ден 9 1,1% от пациентите, лекувани с фондапаринукс и 1,4% от пациентите от контролната група са получили тежък кръвоизлив. При пациентите на тромболитична терапия, тежък кръвоизлив е настъпил при 1,3% от пациентите, приемащи фондапаринукс и при 2,0% от контролите. При пациенти, при които не е извършена първоначална реперфузия, честотата на тежък кръвоизлив е била 1,2% за фондапаринукс спрямо 1,5% за контролите. При пациенти, подложени на първична перкутанна коронарна интервенция, честотата на тежък кръвоизлив е била 1,0% за фондапаринукс и 0,4% за контролите.

Данните за ефикасност и резултатите по отношение на тежък кръвоизлив са били подобни в предварително определените подгрупи, като пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречно увреждане, вид съпътстващи инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (аспирин, тиенопиридини).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След подкожно прилагане фондапаринукс се абсорбира изцяло и бързо (абсолютна бионаличност 100%). След прилагане на една подкожна инжекция фондапаринукс 2,5 mg на млади и здрави лица пиковата плазмена концентрация (средна $C_{max} = 0,34$ mg/l) се достига за 2 часа след приложението. Плазмените концентрации на половината от стойностите за средна C_{max} се достигат за 25 минути след прилагане на дозата.

При здрави лица в напреднала възраст фармакокинетичните параметри на фондапаринукс са линейни в границите от 2 до 8 mg, приложени подкожно. След подкожно приложение веднъж дневно стационарните плазмени нива се достигат след 3 или 4 дни с 1,3 пъти повишение на C_{max} и AUC.

Оценените средни (CV%) фармакокинетични параметри на фондапаринукс в стационарно състояние при пациенти, подложени на операция за смяна на тазобедрената става, приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, са: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) и C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). При пациенти с фрактура на бедрената кост, свързана с напредналата им възраст, плазмените концентрации на фондапаринукс в равновесно състояние са: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Разпределение

Обемът на разпределение на фондапаринукс е ограничен (7-11 литра). *In vitro*, фондапаринукс се свързва специфично и в голяма степен с белтъка антитромбин, като свързването е зависимо от дозата и плазмената концентрация (98,6% до 97,0% в границите на концентрации от 0,5 до 2 mg/l). Фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, включително и с тромбоцитен фактор 4 (PF4).

Тъй като фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, освен с

АТШ, не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти на базата на изместване от местата на свързване с плазмените протеини.

Метаболизъм

Въпреки че няма цялостна оценка, няма данни за метаболизиране на фондапаринукс и по-специално няма данни за образуване на активни метаболити.

Фондапаринукс не инхибира *in vitro* CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4). Поради тази причина не се очаква фондапаринукс да взаимодейства с други лекарствени продукти *in vivo* чрез инхибиране на CYP-медиацияния метаболизъм.

Екскреция/Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е около 17 часа при здрави, млади лица и около 21 часа при здрави лица в напреднала възраст. Фондапаринукс се екскретира в 64-77 % от бъбреците под формата на непроменено вещество.

Специфични групи пациенти

Деца - Фондапаринукс не е изпитван при тази популация.

Пациенти в напреднала възраст - Бъбречната функция може да намалее с възрастта и, поради тази причина, капацитетът за елиминиране на фондапаринукс може да е намален при пациенти в напреднала възраст. При пациенти >75 години, подложени на ортопедична операция, очакваният плазмен клирънс е 1,2 до 1,4 пъти по-нисък от този при пациентите на възраст <65 години.

Бъбречно увреждане - В сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min), плазменият клирънс е с 1,2 до 1,4 пъти по-нисък при пациентите с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и средно 2 пъти по-нисък при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 50 ml/min). При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазменият клирънс е приблизително 5 пъти по-нисък в сравнение с този при нормална бъбречна функция. Свързаните с това стойности на елиминационен полуживот са 29 часа при пациенти с умерено и 72 часа при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пол - Не са наблюдавани различия във връзка с пола след коригиране на дозата спрямо телесното тегло.

Раса - Фармакокинетични различия поради расова принадлежност не са проучвани проспективно. Въпреки това, изпитвания, проведени при здрави лица от азиатски произход (японци), не са показали различен фармакокинетичен профил в сравнение със здрави лица от кавказки произход. Подобно на това, не са наблюдавани различия в плазмения клирънс между афроамериканци и лица от кавказки произход, подложени на ортопедична операция.

Телесно тегло - Плазменият клирънс на фондапаринукс се повишава с телесното тегло (9% повишение на 10 kg).

Чернодробно увреждане - След подкожно прилагане на еднократна доза фондапаринукс при индивиди с умерено по тежест чернодробно увреждане (Child-Pugh категория В), общите (т.е. на свързания и на несвързания) C_{max} и AUC са се понижали съответно с 22% и 39% в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. Понижените плазмени концентрации на фондапаринукс при индивиди с чернодробно увреждане се дължат на намалено свързване с АТШ, което е следствие от понижените плазмени концентрации на АТШ; това води до повишен бъбречен клирънс на фондапаринукс. Следователно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се очаква концентрациите на несвързания фондапаринукс да

бъдат променени и по тази причина, основавайки се на фармакокинетиката, не е необходимо коригиране на дозата.

Фармакокинетиката на фондапаринукс не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Изпитванията при животни са недостатъчни за определяне на токсичните ефекти върху репродуктивността поради ограничената експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

Ако фондапаринукс натрий се добави към минисак с 0,9% физиологичен разтвор е най-добре инфузията да се направи незабавно, но разтворът може да бъде съхраняван при стайна температура до 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен резервоар (1 ml) от стъкло тип I, градуиран с 27 разделения x 12,7 mm игла с бутало от бромобутилов или хлоробутилов еластомер.

Agixtra се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки. Има два вида спринцовки:

- спринцовка със синьо бутало и автоматична система за безопасност
- спринцовка със синьо бутало и ръчна система за безопасност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подкожната инжекция се прилага по същия начин, както с класическата спринцовка. Интравенозното приложение трябва да се осъществи през съществуваща интравенозна канюла или директно, или като се използва минисак с малък обем (25 или 50 ml) 0,9% физиологичен разтвор.

Парентералният разтвор трябва да се прегледа за наличието на частици или помътняване преди приложение.

Указания за прилагане от пациента чрез подкожно инжектиране са включени в листовката за пациента.

Системата за защита на иглата на Arixtra предварително напълнени спринцовки е създадена със система за безопасност за предпазване от убождане с иглата след инжектиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002
Дата на последно подновяване: 21 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 5 mg/0,4 ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 5 mg фондапаринукс натрий (*fondaparinux sodium*) в 0,4 ml разтвор за инжекции.

Помощно(и) вещество(а): Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза и затова на практика не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е прозрачна и безцветна до бледо жълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остра дълбока венозна тромбоза и лечение на остър белодробен емболизъм, с изключение на хемодинамично нестабилни пациенти или пациенти, при които е необходима тромболиза или белодробна емболектомия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза фондапаринукс е 7,5 mg (пациенти с телесно тегло ≥ 50 , ≤ 100 kg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. За пациенти с телесно тегло < 50 kg, препоръчаната доза е 5 mg. За пациенти с телесно тегло > 100 kg, препоръчаната доза е 10 mg.

Лечението трябва да продължи най-малко 5 дни и до установяване на адекватна перорална антикоагулация (международно нормализирано съотношение 2 до 3). Съпътстващо перорално антикоагулантно лечение трябва да започне възможно най-рано и обикновено в рамките на 72 часа. Средната продължителност на приложение в клиничните изпитвания е била 7 дни и клиничният опит от лечение за повече от 10 дни е ограничен.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст - Не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти на възраст ≥ 75 години, фондапаринукс трябва да се прилага с внимание, тъй като бъбречната функция намалява с възрастта (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане - Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Няма опит в подгрупата пациенти с *едновременно* високо телесно тегло (>100 kg) и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). В тази подгрупа, след прилагане на първоначална доза от 10 mg дневно, може да се обмисли намаляване на дневната доза до 7,5 mg, основавайки се на фармакокинетично моделиране (вж. точка 4.4).

Фондапаринукс не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане - Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане фондапаринукс трябва да се прилага с внимание, тъй като тази група пациенти не е проучвана (вж. точки 4.4 и 5.2).

Деца - Не се препоръчва употребата на фондапаринукс при деца под 17 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Фондапаринукс се прилага чрез дълбока подкожна инжекция, докато пациентът е в легнало положение. Местата на приложение в коремната стена трябва да се сменят постоянно между ляво и дясно антеролатерално и ляво и дясно постлатерално. За да се избегне загуба на лекарствен продукт, когато се използва предварително напълнена спринцовка преди инжектиране, не трябва да се освобождава въздушното мехурче от спринцовката. Цялата игла трябва да бъде забита перпендикулярно в кожна гънка, захваната с палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се придържа по време на инжектирането.

За допълнителни указания за употреба и изхвърляне вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- активно клинично значимо кървене
- остър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Фондапаринукс е предназначен само за подкожно приложение. Да не се прилага интрамускулно.

Опитът от лечение с фондапаринукс на хемодинамично нестабилни пациенти е ограничен, като няма опит при пациенти, при които е необходима тромболиза, емболектомия, или поставяне на филтър във вена кава.

Кръвоизливи

Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, при които има повишен риск от развитие на кръвоизлив, като пациенти с вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването (напр. брой на тромбоцитите < 50 000/mm³), активно улцерозно стомашно-чревно заболяване и скорошен вътречерепен кръвоизлив, както и скоро след мозъчна, гръбначномозъчна или очна операция и при специфични групи пациенти, както е посочено по-долу.

Както при другите антикоагуланти, фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, които скоро са претърпели операция (<3 дни) и само след като е извършена хирургична хемостаза.

Средства, които повишават риска от развитие на кръвоизлив не трябва да се прилагат едновременно с фондапаринукс. Такива средства включват дезирудин, фибринолитици, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или нискомолекулни хепарини. По време на лечение на дълбока венозна тромбоза трябва да се прилага едновременно лечение с антагонист на витамин К според информацията, приложена в точка 4.5. Други антиагрегантни лекарствени продукти (ацетилсалицилова киселина, дипиридамол, сулфинпиразон, тиклопидин

или клопидогрел), както и НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание. При необходимост от едновременно приложение е необходимо строго наблюдение.

Спинална /Епидурална анестезия

В случай на хирургични манипулации при пациенти, приемащи фондапаринукс по-скоро за лечение на венозна тромбоза, отколкото за профилактика, не трябва да се използва спинална/епидурална анестезия.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от кървене. Тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, при пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава намалено елиминиране и повишена експозиция на фондапаринукс (вж. точка 5.2). Случаите на кървене при пациенти на възраст <65 години, 65-75 години и >75 години, приемащи препоръчаната доза за лечение на дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм са били съответно 3,0 %, 4,5 % и 6,5 %. Съответните честоти при пациенти, приемащи препоръчаната доза еноксапарин за лечение на дълбока венозна тромбоза са били 2,5%, 3,6% и 8,3%, докато случаите при пациенти, приемащи препоръчаната доза нефракциониран хепарин за лечение на белодробен емболизъм са били съответно 5,5%, 6,6% и 7,4%. Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.2).

Ниско телесно тегло

Клиничният опит е ограничен при пациенти с телесно тегло <50 kg. Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание в дневна доза от 5 mg при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Рискът от кървене се увеличава с увеличаване на бъбречното увреждане. Известно е, че фондапаринукс се екскретира главно чрез бъбреците. Случаите на кървене при пациенти, приемащи препоръчителната доза за лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм с нормална бъбречна функция, леко бъбречно увреждане, умерено бъбречно увреждане и тежко бъбречно увреждане са били съответно 3,0 % (34/1 132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318) и 14,5 % (8/55). Случаите при пациенти, приемащи препоръчителната доза еноксапарин за лечение на дълбока венозна тромбоза са били съответно 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) и 11,1% (2/18), а при пациенти, приемащи препоръчителната доза нефракциониран хепарин за лечение на белодробен емболизъм са били съответно 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) и 10,7% (3/28).

Фондапаринукс е противопоказан при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min) и трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Продължителността на лечение не трябва да превишава оценената по време на клинично проучване (средно 7 дни) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Няма опит в подгрупата пациенти с едновременно високо телесно тегло (>100 kg) и умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при тези пациенти. След прилагане на първоначална доза от 10 mg дневно, може да се обмисли намаляване на дневната доза до 7,5 mg, основавайки се на фармакокинетично моделиране (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Приложението на фондапаринукс трябва да се обмисли внимателно, тъй като при пациенти с тежко чернодробно увреждане има повишен риск от кървене поради липса на фактори на кръвосъсирването (вж. точка 4.2).

Пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения

Фондапаринукс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за НІТ. Ефикасността и безопасността на фондапаринукс не са проучвани формално при пациенти с НІТ тип II. Фондапаринукс не се свързва с тромбоцитен фактор 4 и не реагира кръстосано със

серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбцитопения (НТ) тип II. Все пак рядко са получавани спонтанни съобщения за НТ при пациенти, лекувани с фондапаринукс. Досега не е била установена причинно-следствена връзка между лечение с фондапаринукс и появата на НТ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от кървене се повишава при едновременно приложение на фондапаринукс със средства, които могат да потенцират риска от развитие на кръвоизливи (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания с фондапаринукс, перорални антикоагуланти (варфарин) не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс; при приложение на доза от 10 mg в изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс не повлиява антикоагулационната активност (INR) на варфарин.

Тромбоцитните инхибитори (ацетилсалицилова киселина), НСПВС (пироксикам) и дигоксин не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс. В изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс, приложен в доза 10 mg, не повлиява времето на кървене при лечение с ацетилсалицилова киселина или пироксикам, нито фармакокинетиката на дигоксин в стационарно състояние.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за приложение по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие поради ограничената експозиция. Фондапаринукс не трябва да се използва при бременни жени освен в случай на категорична необходимост.

Фондапаринукс се екскретира в кърмата на плъхове, но не е известно дали се екскретира в човешката кърма. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с фондапаринукс. Въпреки това, пероралната резорбция при деца е малко вероятна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фондапаринукс е оценявана при 2 517 пациенти, лекувани за венозна тромбоемболия с фондапаринукс за средно 7 дни. Най-честите нежелани лекарствени реакции са били кръвоизливите. (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции, съобщени от изследователите като поне вероятно свързани с фондапаринукс, са представени във всяка група по честота (много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$; много редки $\leq 1/10\ 000$) и системо-органна-класификация в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции при пациенти, лекувани за венозна тромбоемболия ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Чести:</i> кървене (гастроинтестинално, хематурия, хематоми, епистаксис, хемоптиза, утеро-вагинални кръвоизливи, хемартроза, очно кървене, пурпура, посиняване) <i>Нечести:</i> анемия, тромбоцитопения <i>Редки:</i> друго кървене (чернодробно, ретроперитонеално, интракраниално/интрацеребрално), тромбоцитемия
Нарушения на имунната система	<i>Редки:</i> алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Редки:</i> повишаване на небелтъчен азот (Npr) ²
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> главоболие <i>Редки:</i> световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	<i>Нечести:</i> гадене, повръщане
Хепато-билиарни нарушения	<i>Нечести:</i> патологична чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Редки:</i> еритематозен обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Нечести:</i> болка, оток <i>Редки:</i> реакция на мястото на инжектиране

(1) изолираните нежелани реакции не са взети под внимание, освен ако не са били от медицинско значение.

(2) Npr означава небелтъчен азот, т.е. урея, пикочна киселина, аминокиселини и т.н.

4.9 Предозиране

Фондапаринукс в дози по-високи от препоръчаните може да доведе до повишен риск от кървене. Няма познат антидот на фондапаринукс.

При предозиране, усложнено с кървене, лечението трябва да се прекъсне и да се потърси първичната причина. Трябва да се обмисли започване на подходящо лечение като хирургична хемостаза, кръвопреливане, преливане на прясна плазма, плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства.
АТС код: B01AX05

Фармакодинамични ефекти

Фондапаринукс е синтетичен и селективен инхибитор на активиран фактор X (Xa). Антитромботичната активност на фондапаринукс е резултат от медираното от антиромбин III

(антитромбин) селективно инхибиране на фактор Ха. Чрез селективно свързване с антитромбин, фондапаринукс потенцира (около 300 пъти) естествената неутрализация на фактор Ха от антитромбин. Неутрализирането на фактор Ха прекъсва коагулационната каскада и инхибира както образуването на тромбин, така и развитието на тромб. Фондапаринукс не инактивира тромбина (активиран фактор II) и не оказва ефект върху тромбоцитите.

При приложение в терапевтични дози фондапаринукс не повлиява в клинично значима степен рутинните коагулационни тестове като активирано парциално тромбoplastиново време (аРТТ), активирано време на кръвосъсирване (ACT) или плазмените тестове за протромбиново време (PT)/Международно стандартизирано съотношение (INR), както и време на кървене и фибринолитична активност. Все пак са получавани редки спонтанни съобщения за удължаване на аРТТ. В по-високи дози, могат да настъпят умерени промени в аРТТ. При приложение на дози от 10 mg в изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс не повлиява значително антикоагулационната активност (INR) на варфарин.

Фондапаринукс не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения.

Клинични изпитвания

Клиничната програма за фондапаринукс при лечение на венозен тромбоемболизъм е създадена, за да покаже ефикасността на фондапаринукс за лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. В контролирани клинични изпитвания фаза II и III са включени над 4 874 пациенти.

Лечение на дълбока венозна тромбоза

В едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване при пациенти с потвърдена диагноза остра симптоматична дълбока венозна тромбоза, фондапаринукс 5 mg (телесно тегло < 50 kg), 7,5 mg (телесно тегло \geq 50 kg, \leq 100 kg) или 10 mg (телесно тегло >100 kg), прилаган подкожно, веднъж дневно е сравнена с еноксапарин натрий 1 mg/kg, прилаган подкожно, два пъти дневно. Лекувани са общо 2 192 пациенти; за двете групи пациентите са лекувани за най-малко 5 дни и до 26 дни (средно 7 дни). И двете групи на лечение са приемали антагонист на витамин К, като лечението с него е започвало в рамките на 72 часа след приложението на първото изпитвано лекарство и е продължавало за 90 ± 7 дни с регулярна промяна на дозите за постигане на INR от 2-3. Първичната крайна точка за ефикасност е била съчетание от потвърдена симптоматична рецидивираща нефатална венозна тромбоемболия и фатална венозна тромбоемболия, докладвани до ден 97. Установено е, че лечението с фондапаринукс е с не по-малка ефикасност от лечението с еноксапарин (честотите на венозна тромбоемболия са били съответно 3,9% и 4,1%).

Сериозно кървене по време на началния период на лечение е наблюдавано при 1,1% от пациентите на фондапаринукс в сравнение с 1,2% от пациентите на еноксапарин.

Лечение на белодробен емболизъм

При пациенти с остър симптоматичен белодробен емболизъм е проведено рандомизирано, отворено клинично изпитване. Диагнозата е потвърдена чрез обективни методи на изследване (компютърна томография на бял дроб, белодробна ангиография или спирално КТ скениране). Изключени са пациентите, при които са били необходими тромболиза, емболектомия или филтър на *vena cava*. Рандомизираните пациенти би могло да са лекувани предварително с нефракциониран хепарин, по време на скрининговата фаза, но пациентите, лекувани за повече от 24 часа с терапевтична доза антикоагулант или с неконтролирана хипертония, са били изключени. Фондапаринукс 5 mg (телесно тегло < 50 kg), 7,5 mg (телесно тегло \geq 50 kg, \leq 100 kg) или 10 mg (телесно тегло >100 kg), прилаган подкожно, веднъж дневно е сравнена с нефракциониран хепарин, прилаган като интравенозна болусна инжекция (5 000 IU), последван от продължителна интравенозна инфузия, пригодена за поддържане на 1,5–2,5 пъти контролните стойности на аРТТ. Лекувани са общо 2 184 пациенти; за двете групи пациентите са лекувани за най-малко 5 дни и до 22 дни (средно 7 дни). И двете групи на лечение са

приемали антагонист на витамин К, като лечението с него е започвало в рамките на 72 часа след първото приложение на изпитваното лекарство и е продължавало за 90 ± 7 дни с регулярна промяна на дозите за постигане на INR от 2-3. Първичната крайна точка за ефикасност е била съчетание от потвърдена симптоматична рецидивираща нефатална венозна тромбоемболия и фатална венозна тромбоемболия, докладвани до ден 97. Установено е, че лечението с фондапаринукс е с не по-малка ефикасност от лечението с нефракциониран хепарин (честотата на развитие на венозна емболия е била съответно 3,8% и 5,0%).

Сериозно кървене по време на началния период на лечение е наблюдавано при 1,3% от пациентите на фондапаринукс в сравнение с 1,1% от пациентите на нефракциониран хепарин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на фондапаринукс натрий се установява от плазмените концентрации на фондапаринукс, измерени чрез анти-фактор Ха активност. Само фондапаринукс може да се използва за калибриране на анти-Ха анализа (международните стандарти за хепарин или LMWH не са подходящи за това приложение). В резултат концентрацията на фондапаринукс се изразява в милиграми (mg).

Резорбция

След подкожно прилагане фондапаринукс се абсорбира изцяло и бързо (абсолютна бионаличност 100%). След прилагане на една подкожна инжекция фондапаринукс 2,5 mg на млади и здрави лица пиковата плазмена концентрация (средна $C_{max} = 0,34$ mg/l) се достига за 2 часа след приложението. Плазмените концентрации на половината от стойностите за средна C_{max} се достигат за 25 минути след прилагане на дозата.

При здрави лица в напреднала възраст фармакокинетичните параметри на фондапаринукс са линейни в границите от 2 до 8 mg, приложени подкожно. След приложение веднъж дневно стационарните плазмени нива се достигат след 3 или 4 дни с 1,3 пъти повишение на C_{max} и AUC.

Оценените средни (CV%) фармакокинетични параметри на фондапаринукс в стационарно състояние при пациенти, подложени на операция за смяна на тазобедрената става, приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, са: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) и C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). При пациенти с фрактура на бедрената кост, свързана с напредналата им възраст, плазмените концентрации на фондапаринукс в стационарно състояние са: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

При лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм пациентите, приемащи фондапаринукс 5 mg (телесно тегло <50 kg), 7,5 mg (телесно тегло 50-100 kg включително) и 10 mg (телесно тегло >100 kg) веднъж дневно, дозите, променени в зависимост от теглото показват сходна експозиция във всички категории телесно тегло. Средните (CV%) фармакокинетични параметри в стационарно състояние, определени за фондапаринукс при пациенти с дълбока венозна тромбоза, приемащи фондапаринукс по предложения дозов режим веднъж дневно са C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8%) и C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Свързаните 5 и 95 процента са съответно 0,97 и 1,92 за C_{max} (mg/l) и 0,24 и 0,95 за C_{min} (mg/l).

Разпределение

Обемът на разпределение на фондапаринукс е ограничен (7-11 литра). *In vitro*, фондапаринукс се свързва специфично и в голяма степен с белтъка антитромбин, като свързването е зависимо от дозата и плазмената концентрация (98,6% до 97,0% в границите на концентрации от 0,5 до 2 mg/l). Фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, включително и с тромбоцитен фактор 4 (PF4).

Тъй като фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, освен с антитромбин, не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти на базата на изместване от местата на свързване с плазмените протеини.

Метаболизъм

Въпреки че няма цялостна оценка, няма данни за метаболизиране на фондапаринукс и по-специално няма данни за образуване на активни метаболити.

Фондапаринукс не инхибира *in vitro* CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4). Поради тази причина не се очаква фондапаринукс да взаимодейства с други лекарствени продукти *in vivo* чрез инхибиране на CYP-медиацията на метаболити.

Екскреция/Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е около 17 часа при здрави, млади лица и около 21 часа при здрави лица в напреднала възраст. Фондапаринукс се екскретира в 64-77 % от бъбреците под формата на непроменено вещество.

Специфични групи пациенти

Деца - Фондапаринукс не е изпитван при тази популация.

Пациенти в напреднала възраст - Бъбречната функция може да намалее с възрастта и поради тази причина, капацитетът за елиминиране на фондапаринукс може да е намален при пациенти в напреднала възраст. При пациенти >75 години, подложени на ортопедична операция и приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, очакваният плазмен клирънс е бил 1,2 до 1,4 пъти по-нисък от този при пациенти <65 години. Подобна закономерност е наблюдавана при лечение на пациенти с дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.

Бъбречно увреждане - В сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min), подложени на ортопедична операция и приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, плазменият клирънс е с 1,2 до 1,4 пъти по-нисък при пациентите с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и средно 2 пъти по-нисък при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 50 ml/min). При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазменият клирънс е приблизително 5 пъти по-нисък в сравнение с този при нормална бъбречна функция. Свързаните с това стойности на елиминационен полуживот са 29 часа при пациенти с умерено и 72 часа при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Подобна закономерност е наблюдавана при лечение на пациенти с дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.

Телесно тегло - Плазменият клирънс на фондапаринукс се повишава с телесното тегло (9% повишение на 10 kg).

Пол - Не са наблюдавани различия във връзка с пола след коригиране на дозата спрямо телесното тегло.

Раса - Фармакокинетични различия поради расова принадлежност не са проучвани проспективно. Въпреки това, изпитвания, проведени при здрави лица от азиатски произход (японци), не са показали различен фармакокинетичен профил в сравнение със здрави лица от кавказки произход. Подобно на това, не са наблюдавани различия в плазмения клирънс между афроамериканци и лица от кавказки произход, подложени на ортопедична операция.

Чернодробно увреждане - След подкожно прилагане на еднократна доза фондапаринукс при индивиди с умерено по тежест чернодробно увреждане (Child-Pugh категория B), общите (т.е. на свързания и на несвързания) C_{max} и AUC са се понижали съответно с 22% и 39% в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. Понижените плазмени концентрации на фондапаринукс при индивиди с чернодробно увреждане се дължат на намалено свързване с АТШ, което е следствие от понижените плазмени концентрации на АТШ; това води до повишен бъбречен клирънс на фондапаринукс. Следователно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се очаква концентрациите на несвързания фондапаринукс да

бъдат променени и по тази причина, основавайки се на фармакокинетиката, не е необходимо коригиране на дозата.

Фармакокинетиката на фондапаринукс не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност и генотоксичност. Проучванията за многократно приложение и репродуктивна токсичност не показват особен риск, но не представят задоволителни данни за профила на безопасност поради ограничената експозиция при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен резервоар (1 ml) от стъкло тип I, градуиран с 27 разделения x 12,7 mm игла с бутало от хлоробутилов еластомер.

Arixtra 5 mg/0,4 ml се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки. Има два вида спринцовки:

- спринцовка с оранжево бутало и автоматична система за безопасност
- спринцовка с оранжево бутало и ръчна система за безопасност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подкожната инжекция се прилага по същия начин, както с класическата спринцовка.

Парентералният разтвор трябва да се прегледа за наличието на частици или помътняване преди приложение.

Указания за самостоятелно приложение са включени в листовката за пациента.

Arixtra предварително напълнени спринцовки са създадени със система за безопасност на иглата за предпазване от убождане от иглата след инжектиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Този лекарствен продукт е само за еднократно приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002
Дата на последно подновяване: 21 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 7,5 mg фондапаринукс натрий (*fondaparinux sodium*) в 0,6 ml разтвор за инжекции.

Помощно(и) вещество(а): Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза и затова на практика не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е прозрачна и безцветна до бледо жълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остра дълбока венозна тромбоза и лечение на остър белодробен емболизъм, с изключение на хемодинамично нестабилни пациенти или пациенти, при които е необходима тромболиза или белодробна емболектомия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза фондапаринукс е 7,5 mg (пациенти с телесно тегло ≥ 50 , ≤ 100 kg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. За пациенти с телесно тегло < 50 kg, препоръчваната доза е 5 mg. За пациенти с телесно тегло > 100 kg, препоръчваната доза е 10 mg.

Лечението трябва да продължи най-малко 5 дни и до установяване на адекватна перорална антикоагулация (международно нормализирано съотношение 2 до 3). Съпътстващо перорално антикоагулантно лечение трябва да започне възможно най-рано и обикновено в рамките на 72 часа. Средната продължителност на приложение в клиничните изпитвания е била 7 дни и клиничният опит от лечение за повече от 10 дни е ограничен.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст - Не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти на възраст ≥ 75 години, фондапаринукс трябва да се прилага с внимание, тъй като бъбречната функция намалява с възрастта (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане - Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Няма опит в подгрупата пациенти с *едновременно* високо телесно тегло (>100 kg) и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). В тази подгрупа, след прилагане на първоначална доза от 10 mg дневно, може да се обмисли намаляване на дневната доза до 7,5 mg, основавайки се на фармакокинетично моделиране (вж. точка 4.4).

Фондапаринукс не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане - Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане фондапаринукс трябва да се прилага с внимание, тъй като тази група пациенти не е проучвана (вж. точки 4.4 и 5.2).

Деца - Не се препоръчва употребата на фондапаринукс при деца под 17 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Фондапаринукс се прилага чрез дълбока подкожна инжекция, докато пациентът е в легнало положение. Местата на приложение в коремната стена трябва да се сменят постоянно между ляво и дясно антеролатерално и ляво и дясно постлатерално. За да се избегне загуба на лекарствен продукт, когато се използва предварително напълнена спринцовка преди инжектиране, не трябва да се освобождава въздушното мехурче от спринцовката. Цялата игла трябва да бъде забита перпендикулярно в кожна гънка, захваната с палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се придържа по време на инжектирането.

За допълнителни указания за употреба и изхвърляне вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- активно клинично значимо кървене
- остър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Фондапаринукс е предназначен само за подкожно приложение. Да не се прилага интрамускулно.

Опитът от лечение с фондапаринукс на хемодинамично нестабилни пациенти е ограничен, като няма опит при пациенти, при които е необходима тромболиза, емболектомия, или поставяне на филтър във вена кава.

Кръвоизливи

Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, при които има повишен риск от развитие на кръвоизлив, като пациенти с вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването (напр. брой на тромбоцитите < 50 000/mm³), активно улцерозно стомашно-чревно заболяване и скорошен вътречерепен кръвоизлив, както и скоро след мозъчна, гръбначномозъчна или очна операция и при специфични групи пациенти, както е посочено по-долу.

Както при другите антикоагуланти, фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, които скоро са претърпели операция (<3 дни) и само след като е извършена хирургична хемостаза.

Средства, които повишават риска от развитие на кръвоизлив не трябва да се прилагат едновременно с фондапаринукс. Такива средства включват дезирудин, фибринолитици, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или нискомолекулни хепарини. По време на лечение на дълбока венозна тромбоза трябва да се прилага едновременно лечение с антагонист на витамин К според информацията, приложена в точка 4.5. Други антиагрегантни лекарствени продукти (ацетилсалицилова киселина, дипиридамол, сулфинпиразон, тиклопидин

или клопидогрел), както и НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание. При необходимост от едновременно приложение е необходимо строго наблюдение.

Спинална /Епидурална анестезия

В случай на хирургични манипулации при пациенти, приемащи фондапаринукс по-скоро за лечение на венозна тромбоза, отколкото за профилактика, не трябва да се използва спинална/епидурална анестезия.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от кървене. Тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, при пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава намалено елиминиране и повишена експозиция на фондапаринукс (вж. точка 5.2). Случаите на кървене при пациенти на възраст <65 години, 65-75 години и >75 години, приемащи препоръчаната доза за лечение на дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм са били съответно 3,0 %, 4,5 % и 6,5 %. Съответните честоти при пациенти, приемащи препоръчаната доза еноксапарин за лечение на дълбока венозна тромбоза са били 2,5%, 3,6% и 8,3%, докато случаите при пациенти, приемащи препоръчаната доза нефракциониран хепарин за лечение на белодробен емболизъм са били съответно 5,5%, 6,6% и 7,4%. Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.2).

Ниско телесно тегло

Клиничният опит е ограничен при пациенти с телесно тегло <50 kg. Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание в дневна доза от 5 mg при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Рискът от кървене се увеличава с увеличаване на бъбречното увреждане. Известно е, че фондапаринукс се екскретира главно чрез бъбреците. Случаите на кървене при пациенти, приемащи препоръчителната доза за лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм с нормална бъбречна функция, леко бъбречно увреждане, умерено бъбречно увреждане и тежко бъбречно увреждане са били съответно 3,0 % (34/1 132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318) и 14,5 % (8/55). Случаите при пациенти, приемащи препоръчителната доза еноксапарин за лечение на дълбока венозна тромбоза са били съответно 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) и 11,1% (2/18), а при пациенти, приемащи препоръчителната доза нефракциониран хепарин за лечение на белодробен емболизъм са били съответно 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) и 10,7% (3/28).

Фондапаринукс е противопоказан при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min) и трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Продължителността на лечение не трябва да превишава оценената по време на клинично проучване (средно 7 дни) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Няма опит в подгрупата пациенти с едновременно високо телесно тегло (>100 kg) и умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при тези пациенти. След прилагане на първоначална доза от 10 mg дневно, може да се обмисли намаляване на дневната доза до 7,5 mg, основавайки се на фармакокинетично моделиране (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Приложението на фондапаринукс трябва да се обмисли внимателно, тъй като при пациенти с тежко чернодробно увреждане има повишен риск от кървене поради липса на фактори на кръвосъсирването (вж. точка 4.2).

Пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения

Фондапаринукс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за НІТ. Ефикасността и безопасността на фондапаринукс не са проучвани формално при пациенти с НІТ тип II. Фондапаринукс не се свързва с тромбоцитен фактор 4 и не реагира кръстосано със

серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбocyтопения (НIT) тип II. Все пак рядко са получавани спонтанни съобщения за НIT при пациенти, лекувани с фондапаринукс. Досега не е била установена причинно-следствена връзка между лечение с фондапаринукс и появата на НIT.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от кървене се повишава при едновременно приложение на фондапаринукс със средства, които могат да потенцират риска от развитие на кръвоизливи (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания с фондапаринукс, перорални антикоагуланти (варфарин) не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс; при приложение на доза от 10 mg в изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс не повлиява антикоагулационната активност (INR) на варфарин.

Тромбоцитните инхибитори (ацетилсалицилова киселина), НСПВС (пироксикам) и дигоксин не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс. В изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс, приложен в доза 10 mg, не повлиява времето на кървене при лечение с ацетилсалицилова киселина или пироксикам, нито фармакокинетиката на дигоксин в стационарно състояние.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за приложение по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие поради ограничената експозиция. Фондапаринукс не трябва да се използва при бременни жени освен в случай на категорична необходимост.

Фондапаринукс се екскретира в кърмата на пълхове, но не е известно дали се екскретира в човешката кърма. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с фондапаринукс. Въпреки това, пероралната резорбция при деца е малко вероятна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фондапаринукс е оценявана при 2 517 пациенти, лекувани за венозна тромбоемболия с фондапаринукс за средно 7 дни. Най-честите нежелани лекарствени реакции са били кръвоизливите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции, съобщени от изследователите като поне вероятно свързани с фондапаринукс, са представени във всяка група по честота (много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$; много редки $\leq 1/10\ 000$) и системо-органна-класификация в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции при пациенти, лекувани за венозна тромбоемболия ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Чести:</i> кървене (гастроинтестинално, хематурия, хематоми, епистаксис, хемоптиза, утеро-вагинални кръвоизливи, хемартроза, очно кървене, пурпура, посиняване) <i>Нечести:</i> анемия, тромбоцитопения <i>Редки:</i> друго кървене (чернодробно, ретроперитонеално, интракраниално/интрацеребрално), тромбоцитемия
Нарушения на имунната система	<i>Редки:</i> алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Редки:</i> повишаване на небелтъчен азот (Npn) ²
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> главоболие <i>Редки:</i> световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	<i>Нечести:</i> гадене, повръщане
Хепато-билиарни нарушения	<i>Нечести:</i> патологична чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Редки:</i> еритематозен обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Нечести:</i> болка, оток <i>Редки:</i> реакция на мястото на инжектиране

(1) изолираните нежелани реакции не са взети под внимание, освен ако не са били от медицинско значение.

(2) Npn означава небелтъчен азот, т.е. урея, пикочна киселина, аминокиселини и т.н.

4.9 Предозиране

Фондапаринукс в дози по-високи от препоръчаните може да доведе до повишен риск от кървене. Няма познат антидот на фондапаринукс.

При предозиране, усложнено с кървене, лечението трябва да се прекъсне и да се потърси първичната причина. Трябва да се обмисли започване на подходящо лечение като хирургична хемостаза, кръвопреливане, преливане на прясна плазма, плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства.

АТС код: B01AX05

Фармакодинамични ефекти

Фондапаринукс е синтетичен и селективен инхибитор на активиран фактор X (Ха). Антитромботичната активност на фондапаринукс е резултат от медираното от антиромбин III (антиромбин) селективно инхибиране на фактор Ха. Чрез селективно свързване с

анти тромбин, фондапаринукс потенцира (около 300 пъти) естествената неутрализация на фактор Ха от анти тромбин. Неутрализирането на фактор Ха прекъсва коагулационната каскада и инхибира както образуването на тромбин, така и развитието на тромб. Фондапаринукс не инактивира тромбина (активиран фактор II) и не оказва ефект върху тромбоцитите.

При приложение в терапевтични дози фондапаринукс не повлиява в клинично значима степен рутинните коагулационни тестове като активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), активирано време на кръвосъсирване (ACT) или плазмените тестове за протромбиново време (PT)/Международно стандартизирано съотношение (INR), както и време на кървене и фибринолитична активност. Все пак са получавани редки спонтанни съобщения за удължаване на aPTT. В по-високи дози, могат да настъпят умерени промени в aPTT. При приложение на дози от 10 mg в изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс не повлиява значително антикоагулационната активност (INR) на варфарин.

Фондапаринукс не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения.

Клинични изпитвания

Клиничната програма за фондапаринукс при лечение на венозен тромбоемболизъм е създадена, за да покаже ефикасността на фондапаринукс за лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. В контролирани клинични изпитвания фаза II и III са включени над 4 874 пациенти.

Лечение на дълбока венозна тромбоза

В едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване при пациенти с потвърдена диагноза остра симптоматична дълбока венозна тромбоза, фондапаринукс 5 mg (телесно тегло < 50 kg), 7,5 mg (телесно тегло ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) или 10 mg (телесно тегло >100 kg), прилаган подкожно, веднъж дневно е сравнена с еноксапарин натрий 1 mg/kg, прилаган подкожно, два пъти дневно. Лекувани са общо 2 192 пациенти; за двете групи пациентите са лекувани за най-малко 5 дни и до 26 дни (средно 7 дни). И двете групи на лечение са приемали антагонист на витамин К, като лечението с него е започвало в рамките на 72 часа след приложението на първото изпитвано лекарство и е продължавало за 90 ± 7 дни с регулярна промяна на дозите за постигане на INR от 2-3. Първичната крайна точка за ефикасност е била съчетание от потвърдена симптоматична рецидивираща нефатална венозна тромбоемболия и фатална венозна тромбоемболия, докладвани до ден 97. Установено е, че лечението с фондапаринукс е с не по-малка ефикасност от лечението с еноксапарин (честотите на венозна тромбоемболия са били съответно 3,9% и 4,1%).

Сериозно кървене по време на началния период на лечение е наблюдавано при 1,1% от пациентите на фондапаринукс в сравнение с 1,2% от пациентите на еноксапарин.

Лечение на белодробен емболизъм

При пациенти с остър симптоматичен белодробен емболизъм е проведено рандомизирано, отворено клинично изпитване. Диагнозата е потвърдена чрез обективни методи на изследване (компютърна томография на бял дроб, белодробна ангиография или спирално КТ скениране). Изключени са пациентите, при които са били необходими тромболиза, емболектомия или филтър на *vena cava*. Рандомизираните пациенти би могло да са лекувани предварително с нефракциониран хепарин, по време на скрининговата фаза, но пациентите, лекувани за повече от 24 часа с терапевтична доза антикоагулант или с неконтролирана хипертония, са били изключени. Фондапаринукс 5 mg (телесно тегло < 50 kg), 7,5 mg (телесно тегло ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) или 10 mg (телесно тегло >100 kg), прилаган подкожно, веднъж дневно е сравнена с нефракциониран хепарин, прилаган като интравенозна болусна инжекция (5 000 IU), последван от продължителна интравенозна инфузия, пригодена за поддържане на 1,5–2,5 пъти контролните стойности на aPTT. Лекувани са общо 2 184 пациенти; за двете групи пациентите са лекувани за най-малко 5 дни и до 22 дни (средно 7 дни). И двете групи на лечение са приемали антагонист на витамин К, като лечението с него е започвало в рамките на 72 часа

след първото приложение на изпитваното лекарство и е продължавало за 90 ± 7 дни с регулярна промяна на дозите за постигане на INR от 2-3. Първичната крайна точка за ефикасност е била съчетание от потвърдена симптоматична рецидивираща нефатална венозна тромбоемболия и фатална венозна тромбоемболия, докладвани до ден 97. Установено е, че лечението с фондапаринукс е с не по-малка ефикасност от лечението с нефракциониран хепарин (честотата на развитие на венозна емболия е била съответно 3,8% и 5,0%).

Сериозно кървене по време на началния период на лечение е наблюдавано при 1,3% от пациентите на фондапаринукс в сравнение с 1,1% от пациентите на нефракциониран хепарин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на фондапаринукс натрий се установява от плазмените концентрации на фондапаринукс, измерени чрез анти-фактор Ха активност. Само фондапаринукс може да се използва за калибриране на анти-Ха анализа (международните стандарти за хепарин или LMWH не са подходящи за това приложение). В резултат концентрацията на фондапаринукс се изразява в милиграми (mg).

Резорбция

След подкожно прилагане фондапаринукс се абсорбира изцяло и бързо (абсолютна бионаличност 100%). След прилагане на една подкожна инжекция фондапаринукс 2,5 mg на млади и здрави лица пиковата плазмена концентрация (средна $C_{max} = 0,34$ mg/l) се достига за 2 часа след приложението. Плазмените концентрации на половината от стойностите за средна C_{max} се достигат за 25 минути след прилагане на дозата.

При здрави лица в напреднала възраст фармакокинетичните параметри на фондапаринукс са линейни в границите от 2 до 8 mg, приложени подкожно. След приложение веднъж дневно стационарните плазмени нива се достигат след 3 или 4 дни с 1,3 пъти повишение на C_{max} и AUC.

Оценените средни (CV%) фармакокинетични параметри на фондапаринукс в стационарно състояние при пациенти, подложени на операция за смяна на тазобедрената става, приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, са: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) и C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). При пациенти с фрактура на бедрената кост, свързана с напредналата им възраст, плазмените концентрации на фондапаринукс в стационарно състояние са: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

При лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм пациентите, приемащи фондапаринукс 5 mg (телесно тегло <50 kg), 7,5 mg (телесно тегло 50-100 kg включително) и 10 mg (телесно тегло >100 kg) веднъж дневно, дозите, променени в зависимост от теглото показват сходна експозиция във всички категории телесно тегло. Средните (CV%) фармакокинетични параметри в стационарно състояние, определени за фондапаринукс при пациенти с дълбока венозна тромбоза, приемащи фондапаринукс по предложения дозов режим веднъж дневно са C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8%) и C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Свързаните 5 и 95 процента са съответно 0,97 и 1,92 за C_{max} (mg/l) и 0,24 и 0,95 за C_{min} (mg/l).

Разпределение

Обемът на разпределение на фондапаринукс е ограничен (7-11 литра). *In vitro*, фондапаринукс се свързва специфично и в голяма степен с белтъка антитромбин, като свързването е зависимо от дозата и плазмената концентрация (98,6% до 97,0% в границите на концентрации от 0,5 до 2 mg/l). Фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, включително и с тромбозитен фактор 4 (PF4).

Тъй като фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, освен с антитромбин, не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти на базата на изместване от местата на свързване с плазмените протеини.

Метаболизъм

Въпреки че няма цялостна оценка, няма данни за метаболизиране на фондапаринукс и по-специално няма данни за образуване на активни метаболити.

Фондапаринукс не инхибира *in vitro* CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4). Поради тази причина не се очаква фондапаринукс да взаимодейства с други лекарствени продукти *in vivo* чрез инхибиране на CYP-медиацията на метаболитизъм.

Екскреция/Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е около 17 часа при здрави, млади лица и около 21 часа при здрави лица в напреднала възраст. Фондапаринукс се екскретира в 64-77 % от бъбреците под формата на непроменено вещество.

Специфични групи пациенти

Деца - Фондапаринукс не е изпитван при тази популация.

Пациенти в напреднала възраст - Бъбречната функция може да намалее с възрастта и поради тази причина, капацитетът за елиминиране на фондапаринукс може да е намален при пациенти в напреднала възраст. При пациенти >75 години, подложени на ортопедична операция и приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, очакваният плазмен клирънс е бил 1,2 до 1,4 пъти по-нисък от този при пациенти <65 години. Подобна закономерност е наблюдавана при лечение на пациенти с дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.

Бъбречно увреждане - В сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min), подложени на ортопедична операция и приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, плазменият клирънс е с 1,2 до 1,4 пъти по-нисък при пациентите с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и средно 2 пъти по-нисък при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 50 ml/min). При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазменият клирънс е приблизително 5 пъти по-нисък в сравнение с този при нормална бъбречна функция. Свързаните с това стойности на елиминационен полуживот са 29 часа при пациенти с умерено и 72 часа при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Подобна закономерност е наблюдавана при лечение на пациенти с дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.

Телесно тегло - Плазменият клирънс на фондапаринукс се повишава с телесното тегло (9% повишение на 10 kg).

Пол - Не са наблюдавани различия във връзка с пола след коригиране на дозата спрямо телесното тегло.

Раса - Фармакокинетични различия поради расова принадлежност не са проучвани проспективно. Въпреки това, изпитвания, проведени при здрави лица от азиатски произход (японци), не са показали различен фармакокинетичен профил в сравнение със здрави лица от кавказки произход. Подобно на това, не са наблюдавани различия в плазмения клирънс между афроамериканци и лица от кавказки произход, подложени на ортопедична операция.

Чернодробно увреждане - След подкожно прилагане на еднократна доза фондапаринукс при индивиди с умерено по тежест чернодробно увреждане (Child-Pugh категория B), общите (т.е. на свързания и на несвързания) C_{max} и AUC са се понижали съответно с 22% и 39% в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. Понижените плазмени концентрации на фондапаринукс при индивиди с чернодробно увреждане се дължат на намалено свързване с АТШ, което е следствие от понижените плазмени концентрации на АТШ; това води до повишен бъбречен клирънс на фондапаринукс. Следователно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се очаква концентрациите на несвързания фондапаринукс да

бъдат променени и по тази причина, основавайки се на фармакокинетиката, не е необходимо коригиране на дозата.

Фармакокинетиката на фондапаринукс не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност и генотоксичност. Проучванията за многократно приложение и репродуктивна токсичност не показват особен риск, но не представят задоволителни данни за профила на безопасност поради ограничената експозиция при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен резервоар (1 ml) от стъкло тип I, градуиран с 27 разделения x 12,7 mm игла с бутало от хлоробутилов еластомер.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки. Има два вида спринцовки:

- спринцовка с червено бутало и автоматична система за безопасност
- спринцовка с червено бутало и ръчна система за безопасност.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подкожната инжекция се прилага по същия начин, както с класическата спринцовка.

Парентералният разтвор трябва да се прегледа за наличието на частици или помътняване преди приложение.

Указания за самостоятелно приложение са включени в листовката за пациента.

Arixtra предварително напълнени спринцовки са създадени със система за безопасност на иглата за предпазване от убождане от иглата след инжектиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Този лекарствен продукт е само за еднократно приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/0012-014, 019
EU/1/02/206/029
EU/1/02/206/030
EU/1/02/206/034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002
Дата на последно подновяване: 21 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 10 mg/0,8 ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg фондапаринукс натрий (*fondaparinux sodium*) в 0,8 ml разтвор за инжекции.

Помощно(и) вещество(а): Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза и затова на практика не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е прозрачна и безцветна до бледо жълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остра дълбока венозна тромбоза и лечение на остър белодробен емболизъм, с изключение на хемодинамично нестабилни пациенти или пациенти, при които е необходима тромболиза или белодробна емболектомия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза фондапаринукс е 7,5 mg (пациенти с телесно тегло ≥ 50 , ≤ 100 kg) веднъж дневно чрез подкожна инжекция. За пациенти с телесно тегло < 50 kg, препоръчваната доза е 5 mg. За пациенти с телесно тегло > 100 kg, препоръчваната доза е 10 mg.

Лечението трябва да продължи най-малко 5 дни и до установяване на адекватна перорална антикоагулация (международно нормализирано съотношение 2 до 3). Съпътстващо перорално антикоагулантно лечение трябва да започне възможно най-рано и обикновено в рамките на 72 часа. Средната продължителност на приложение в клиничните изпитвания е била 7 дни и клиничният опит от лечение за повече от 10 дни е ограничен.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст - Не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти на възраст ≥ 75 години, фондапаринукс трябва да се прилага с внимание, тъй като бъбречната функция намалява с възрастта (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане - Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Няма опит в подгрупата пациенти с *едновременно* високо телесно тегло (>100 kg) и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). В тази подгрупа, след прилагане на първоначална доза от 10 mg дневно, може да се обмисли намаляване на дневната доза до 7,5 mg, основавайки се на фармакокинетично моделиране (вж. точка 4.4).

Фондапаринукс не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане - Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане фондапаринукс трябва да се прилага с внимание, тъй като тази група пациенти не е проучвана (вж. точки 4.4 и 5.2).

Деца - Не се препоръчва употребата на фондапаринукс при деца под 17 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Фондапаринукс се прилага чрез дълбока подкожна инжекция, докато пациентът е в легнало положение. Местата на приложение в коремната стена трябва да се сменят постоянно между ляво и дясно антеролатерално и ляво и дясно постлатерално. За да се избегне загуба на лекарствен продукт, когато се използва предварително напълнена спринцовка преди инжектиране, не трябва да се освобождава въздушното мехурче от спринцовката. Цялата игла трябва да бъде забита перпендикулярно в кожна гънка, захваната с палеца и показалеца; кожната гънка трябва да се придържа по време на инжектирането.

За допълнителни указания за употреба и изхвърляне вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- активно клинично значимо кървене
- остър бактериален ендокардит
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Фондапаринукс е предназначен само за подкожно приложение. Да не се прилага интрамускулно.

Опитът от лечение с фондапаринукс на хемодинамично нестабилни пациенти е ограничен, като няма опит при пациенти, при които е необходима тромболиза, емболектомия, или поставяне на филтър във вена кава.

Кръвоизливи

Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, при които има повишен риск от развитие на кръвоизлив, като пациенти с вродени или придобити нарушения на кръвосъсирването (напр. брой на тромбоцитите < 50 000/mm³), активно улцерозно стомашно-чревно заболяване и скорошен вътречерепен кръвоизлив, както и скоро след мозъчна, гръбначномозъчна или очна операция и при специфични групи пациенти, както е посочено по-долу.

Както при другите антикоагуланти, фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти, които скоро са претърпели операция (<3 дни) и само след като е извършена хирургична хемостаза.

Средства, които повишават риска от развитие на кръвоизлив не трябва да се прилагат едновременно с фондапаринукс. Такива средства включват дезирудин, фибринолитици, GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти, хепарин, хепариноиди или нискомолекулни хепарини. По време на лечение на дълбока венозна тромбоза трябва да се прилага едновременно лечение с антагонист на витамин К според информацията, приложена в точка 4.5. Други антиагрегантни лекарствени продукти (ацетилсалицилова киселина, дипиридамол, сулфинпиразон, тиклопидин

или клопидогрел), както и НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание. При необходимост от едновременно приложение е необходимо строго наблюдение.

Спинална /Епидурална анестезия

В случай на хирургични манипулации при пациенти, приемащи фондапаринукс по-скоро за лечение на венозна тромбоза, отколкото за профилактика, не трябва да се използва спинална/епидурална анестезия.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст са с повишен риск от кървене. Тъй като бъбречната функция обикновено намалява с възрастта, при пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава намалено елиминиране и повишена експозиция на фондапаринукс (вж. точка 5.2). Случаите на кървене при пациенти на възраст <65 години, 65-75 години и >75 години, приемащи препоръчаната доза за лечение на дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм са били съответно 3,0 %, 4,5 % и 6,5 %. Съответните честоти при пациенти, приемащи препоръчаната доза еноксапарин за лечение на дълбока венозна тромбоза са били 2,5%, 3,6% и 8,3%, докато случаите при пациенти, приемащи препоръчаната доза нефракциониран хепарин за лечение на белодробен емболизъм са били съответно 5,5%, 6,6% и 7,4%. Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.2).

Ниско телесно тегло

Клиничният опит е ограничен при пациенти с телесно тегло <50 kg. Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание в дневна доза от 5 mg при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Рискът от кървене се увеличава с увеличаване на бъбречното увреждане. Известно е, че фондапаринукс се екскретира главно чрез бъбреците. Случаите на кървене при пациенти, приемащи препоръчителната доза за лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм с нормална бъбречна функция, леко бъбречно увреждане, умерено бъбречно увреждане и тежко бъбречно увреждане са били съответно 3,0 % (34/1 132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318) и 14,5 % (8/55). Случаите при пациенти, приемащи препоръчителната доза еноксапарин за лечение на дълбока венозна тромбоза са били съответно 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) и 11,1% (2/18), а при пациенти, приемащи препоръчителната доза нефракциониран хепарин за лечение на белодробен емболизъм са били съответно 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) и 10,7% (3/28).

Фондапаринукс е противопоказан при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) и трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Продължителността на лечение не трябва да превишава оценената по време на клинично проучване (средно 7 дни) (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Няма опит в подгрупата пациенти с едновременно високо телесно тегло (>100 kg) и умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min). Фондапаринукс трябва да се прилага с внимание при тези пациенти. След прилагане на първоначална доза от 10 mg дневно, може да се обмисли намаляване на дневната доза до 7,5 mg, основавайки се на фармакокинетично моделиране (вж. точка 4.2).

Тежко чернодробно увреждане

Приложението на фондапаринукс трябва да се обмисли внимателно, тъй като при пациенти с тежко чернодробно увреждане има повишен риск от кървене поради липса на фактори на кръвосъсирването (вж. точка 4.2).

Пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения

Фондапаринукс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за НІТ. Ефикасността и безопасността на фондапаринукс не са проучвани формално при пациенти с НІТ тип II. Фондапаринукс не се свързва с тромбоцитен фактор 4 и не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения (НІТ) тип II. Все пак рядко са

получавани спонтанни съобщения за НГТ при пациенти, лекувани с фондапаринукс. Досега не е била установена причинно-следствена връзка между лечение с фондапаринукс и появата на НГТ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от кървене се повишава при едновременно приложение на фондапаринукс със средства, които могат да потенцират риска от развитие на кръвоизливи (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания с фондапаринукс, перорални антикоагуланти (варфарин) не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс; при приложение на доза от 10 mg в изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс не повлиява антикоагулационната активност (INR) на варфарин.

Тромбоцитните инхибитори (ацетилсалицилова киселина), НСПВС (пироксикам) и дигоксин не взаимодействат на фармакокинетично ниво с фондапаринукс. В изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс, приложен в доза 10 mg, не повлиява времето на кървене при лечение с ацетилсалицилова киселина или пироксикам, нито фармакокинетиката на дигоксин в стационарно състояние.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за приложение по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие поради ограничената експозиция. Фондапаринукс не трябва да се използва при бременни жени освен в случай на категорична необходимост.

Фондапаринукс се екскретира в кърмата на плъхове, но не е известно дали се екскретира в човешката кърма. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с фондапаринукс. Въпреки това, пероралната резорбция при деца е малко вероятна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фондапаринукс е оценявана при 2 517 пациенти, лекувани за венозна тромбоемболия с фондапаринукс за средно 7 дни. Най-честите нежелани лекарствени реакции са били кръвоизливите. (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции, съобщени от изследователите като поне вероятно свързани с фондапаринукс, са представени във всяка група по честота (много чести $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$; много редки $\leq 1/10\ 000$) и системо-органна класификация в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции при пациенти, лекувани за венозна тромбоемболия ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Чести:</i> кървене (гастроинтестинално, хематурия, хематоми, епистаксис, хемоптиза, утеро-вагинални кръвоизливи, хемартроза, очно кървене, пурпура, посиняване) <i>Нечести:</i> анемия, тромбоцитопения <i>Редки:</i> друго кървене (чернодробно, ретроперитонеално, интракраниално/интрацеребрално), тромбоцитемия
Нарушения на имунната система	<i>Редки:</i> Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Редки:</i> повишаване на небелтъчен азот (Npr) ²
Нарушения на нервната система	<i>Нечести:</i> главоболие <i>Редки:</i> световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	<i>Нечести:</i> гадене, повръщане
Хепато-билиарни нарушения	<i>Нечести:</i> патологична чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Редки:</i> еритематозен обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Нечести:</i> болка, оток <i>Редки:</i> реакция на мястото на инжектиране

(1) изолираните нежелани реакции не са взети под внимание, освен ако не са били от медицинско значение.

(2) Npr означава небелтъчен азот, т.е. урея, пикочна киселина, аминокиселини и т.н.

4.9 Предозиране

Фондапаринукс в дози по-високи от препоръчаните може да доведе до повишен риск от кървене. Няма познат антидот на фондапаринукс.

При предозиране, усложнено с кървене, лечението трябва да се прекъсне и да се потърси първичната причина. Трябва да се обмисли започване на подходящо лечение като хирургична хемостаза, кръвопреливане, преливане на прясна плазма, плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства.
АТС код: B01AX05

Фармакодинамични ефекти

Фондапаринукс е синтетичен и селективен инхибитор на активиран фактор X (Ха). Антитромботичната активност на фондапаринукс е резултат от медираното от антитромбин III (антитромбин) селективно инхибиране на фактор Ха. Чрез селективно свързване с антитромбин, фондапаринукс потенцира (около 300 пъти) естествената неутрализация на

фактор Ха от антиромбин. Неутрализирането на фактор Ха прекъсва коагулационната каскада и инхибира както образуването на тромбин, така и развитието на тромб. Фондапаринукс не инактивира тромбина (активиран фактор II) и не оказва ефект върху тромбоцитите.

При приложение в терапевтични дози фондапаринукс не повлиява в клинично значима степен рутинните коагулационни тестове като активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), активирано време на кръвосъсирване (ACT) или плазмените тестове за протромбиново време (PT)/Международно стандартизирано съотношение (INR), както и време на кървене и фибринолитична активност. Все пак са получавани редки спонтанни съобщения за удължаване на aPTT. В по-високи дози, могат да настъпят умерени промени в aPTT. При приложение на дози от 10 mg в изпитвания за взаимодействие, фондапаринукс не повлиява значително антикоагулационната активност (INR) на варфарин.

Фондапаринукс не реагира кръстосано със серум от пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения.

Клинични изпитвания

Клиничната програма за фондапаринукс при лечение на венозен тромбоемболизъм е създадена, за да покаже ефикасността на фондапаринукс за лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. В контролирани клинични изпитвания фаза II и III са включени над 4 874 пациенти.

Лечение на дълбока венозна тромбоза

В едно рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване при пациенти с потвърдена диагноза остра симптоматична дълбока венозна тромбоза, фондапаринукс 5 mg (телесно тегло < 50 kg), 7,5 mg (телесно тегло \geq 50 kg, \leq 100 kg) или 10 mg (телесно тегло >100 kg), прилаган подкожно, веднъж дневно е сравнена с еноксапарин натрий 1 mg/kg, прилаган подкожно, два пъти дневно. Лекувани са общо 2 192 пациенти; за двете групи пациентите са лекувани за най-малко 5 дни и до 26 дни (средно 7 дни). И двете групи на лечение са приемали антагонист на витамин К, като лечението с него е започвало в рамките на 72 часа след приложението на първото изпитвано лекарство и е продължавало за 90 ± 7 дни с регулярна промяна на дозите за постигане на INR от 2-3. Първичната крайна точка за ефикасност е била съчетание от потвърдена симптоматична рецидивираща нефатална венозна тромбоемболия и фатална венозна тромбоемболия, докладвани до ден 97. Установено е, че лечението с фондапаринукс е с не по-малка ефикасност от лечението с еноксапарин (честотите на венозна тромбоемболия са били съответно 3,9% и 4,1%).

Сериозно кървене по време на началния период на лечение е наблюдавано при 1,1% от пациентите на фондапаринукс в сравнение с 1,2% от пациентите на еноксапарин.

Лечение на белодробен емболизъм

При пациенти с остър симптоматичен белодробен емболизъм е проведено рандомизирано, отворено клинично изпитване. Диагнозата е потвърдена чрез обективни методи на изследване (компютърна томография на бял дроб, белодробна ангиография или спирално КТ скениране). Изключени са пациентите, при които са били необходими тромболиза, емболектомия или филтър на *vena cava*. Рандомизираните пациенти би могло да са лекувани предварително с нефракциониран хепарин, по време на скрининговата фаза, но пациентите, лекувани за повече от 24 часа с терапевтична доза антикоагулант или с неконтролирана хипертония, са били изключени. Фондапаринукс 5 mg (телесно тегло < 50 kg), 7,5 mg (телесно тегло \geq 50 kg, \leq 100 kg) или 10 mg (телесно тегло >100 kg), прилагана подкожно, веднъж дневно е сравнена с нефракциониран хепарин, прилаган като интравенозна болусна инжекция (5000 IU), последван от продължителна интравенозна инфузия, пригодена за поддържане на 1,5–2,5 пъти контролните стойности на aPTT. Лекувани са общо 2 184 пациенти; за двете групи пациентите са лекувани за най-малко 5 дни и до 22 дни (средно 7 дни). И двете групи на лечение са приемали антагонист на витамин К, като лечението с него е започвало в рамките на 72 часа след първото приложение на изпитваното лекарство и е продължавало за 90 ± 7 дни с регулярна

промяна на дозите за постигане на INR от 2-3. Първичната крайна точка за ефикасност е била съчетание от потвърдена симптоматична рецидивираща нефатална венозна тромбоемболия и фатална венозна тромбоемболия, докладвани до ден 97. Установено е, че лечението с фондапаринукс е с не по-малка ефикасност от лечението с нефракциониран хепарин (честотата на развитие на венозна емболия е била съответно 3,8% и 5,0%).

Сериозно кървене по време на началния период на лечение е наблюдавано при 1,3% от пациентите на фондапаринукс в сравнение с 1,1% от пациентите на нефракциониран хепарин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на фондапаринукс натрий се установява от плазмените концентрации на фондапаринукс, измерени чрез анти-фактор Ха активност. Само фондапаринукс може да се използва за калибриране на анти-Ха анализа (международните стандарти за хепарин или LMWH не са подходящи за това приложение). В резултат концентрацията на фондапаринукс се изразява в милиграми (mg).

Резорбция

След подкожно прилагане фондапаринукс се абсорбира изцяло и бързо (абсолютна бионаличност 100%). След прилагане на една подкожна инжекция фондапаринукс 2,5 mg на млади и здрави лица пиковата плазмена концентрация (средна $C_{max} = 0,34$ mg/l) се достига за 2 часа след приложението. Плазмените концентрации на половината от стойностите за средна C_{max} се достигат за 25 минути след прилагане на дозата.

При здрави лица в напреднала възраст фармакокинетичните параметри на фондапаринукс са линейни в границите от 2 до 8 mg, приложени подкожно. След приложение веднъж дневно стационарните плазмени нива се достигат след 3 или 4 дни с 1,3 пъти повишение на C_{max} и AUC.

Оценените средни (CV%) фармакокинетични параметри на фондапаринукс в стационарно състояние при пациенти, подложени на операция за смяна на тазобедрената става, приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, са: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) и C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). При пациенти с фрактура на бедрената кост, свързана с напредналата им възраст, плазмените концентрации на фондапаринукс в стационарно състояние са: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

При лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм пациентите, приемащи фондапаринукс 5 mg (телесно тегло <50 kg), 7,5 mg (телесно тегло 50-100 kg включително) и 10 mg (телесно тегло >100 kg) веднъж дневно, дозите, променени в зависимост от теглото показват сходна експозиция във всички категории телесно тегло. Средните (CV%) фармакокинетични параметри в стационарно състояние, определени за фондапаринукс при пациенти с дълбока венозна тромбоза, приемащи фондапаринукс по предложения дозов режим веднъж дневно са C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8%) и C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Свързаните 5 и 95 процента са съответно 0,97 и 1,92 за C_{max} (mg/l) и 0,24 и 0,95 за C_{min} (mg/l).

Разпределение

Обемът на разпределение на фондапаринукс е ограничен (7-11 литра). *In vitro*, фондапаринукс се свързва специфично и в голяма степен с белтъка антитромбин, като свързването е зависимо от дозата и плазмената концентрация (98,6% до 97,0% в границите на концентрации от 0,5 до 2 mg/l). Фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, включително и с тромбоцитен фактор 4 (PF4).

Тъй като фондапаринукс не се свързва значително с други плазмени протеини, освен с антитромбин, не се очакват взаимодействия с други лекарствени продукти на базата на изместване от местата на свързване с плазмените протеини.

Метаболизъм

Въпреки че няма цялостна оценка, няма данни за метаболизиране на фондапаринукс и по-специално няма данни за образуване на активни метаболити.

Фондапаринукс не инхибира *in vitro* CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4). Поради тази причина не се очаква фондапаринукс да взаимодейства с други лекарствени продукти *in vivo* чрез инхибиране на CYP-медиацията на метаболизъм.

Екскреция/Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е около 17 часа при здрави, млади лица и около 21 часа при здрави лица в напреднала възраст. Фондапаринукс се екскретира в 64-77 % от бъбреците под формата на непроменено вещество.

Специфични групи пациенти

Деца - Фондапаринукс не е изпитван при тази популация.

Пациенти в напреднала възраст - Бъбречната функция може да намалее с възрастта и поради тази причина, капацитетът за елиминиране на фондапаринукс може да е намален при пациенти в напреднала възраст. При пациенти >75 години, подложени на ортопедична операция и приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, очакваният плазмен клирънс е бил 1,2 до 1,4 пъти по-нисък от този при пациенти <65 години. Подобна закономерност е наблюдавана при лечение на пациенти с дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.

Бъбречно увреждане - В сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min), подложени на ортопедична операция и приемащи фондапаринукс 2,5 mg веднъж дневно, плазменият клирънс е с 1,2 до 1,4 пъти по-нисък при пациентите с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и средно 2 пъти по-нисък при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 50 ml/min). При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), плазменият клирънс е приблизително 5 пъти по-нисък в сравнение с този при нормална бъбречна функция. Свързаните с това стойности на елиминационен полуживот са 29 часа при пациенти с умерено и 72 часа при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Подобна закономерност е наблюдавана при лечение на пациенти с дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.

Телесно тегло - Плазменият клирънс на фондапаринукс се повишава с телесното тегло (9% повишение на 10 kg).

Пол - Не са наблюдавани различия във връзка с пола след коригиране на дозата спрямо телесното тегло.

Раса - Фармакокинетични различия поради расова принадлежност не са проучвани проспективно. Въпреки това, изпитвания, проведени при здрави лица от азиатски произход (японци), не са показали различен фармакокинетичен профил в сравнение със здрави лица от кавказки произход. Подобно на това, не са наблюдавани различия в плазмения клирънс между афроамериканци и лица от кавказки произход, подложени на ортопедична операция.

Чернодробно увреждане - След подкожно прилагане на еднократна доза фондапаринукс при индивиди с умерено по тежест чернодробно увреждане (Child-Pugh категория B), общите (т.е. на свързания и на несвързания) C_{max} и AUC са се понижали съответно с 22% и 39% в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. Понижените плазмени концентрации на фондапаринукс при индивиди с чернодробно увреждане се дължат на намалено свързване с АТШ, което е следствие от понижените плазмени концентрации на АТШ; това води до повишен бъбречен клирънс на фондапаринукс. Следователно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се очаква концентрациите на несвързания фондапаринукс да

бъдат променени и по тази причина, основавайки се на фармакокинетиката, не е необходимо коригиране на дозата.

Фармакокинетиката на фондапаринукс не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност и генотоксичност. Проучванията за многократно приложение и репродуктивна токсичност не показват особен риск, но не представят задоволителни данни за профила на безопасност поради ограничената експозиция при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен резервоар (1 ml) от стъкло тип I, градуиран с 27 разделения x 12,7 mm игла с бутало от хлоробутилов еластомер.

Arixtra 10 mg/0,8 ml се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки. Има два вида спринцовки:

- спринцовка с лилаво бутало и автоматична система за безопасност
- спринцовка с лилаво бутало и ръчна система за безопасност

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подкожната инжекция се прилага по същия начин, както с класическата спринцовка.

Парентералният разтвор трябва да се прегледа за наличието на частици или помътняване преди приложение.

Указания за самостоятелно приложение са включени в листовката за пациента.

Arixtra предварително напълнени спринцовки са създадени със система за безопасност на иглата за предпазване от убождане от иглата след инжектиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Този лекарствен продукт е само за еднократно приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/0015-017, 020
EU/1/02/206/031
EU/1/02/206/032
EU/1/02/206/035

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002
Дата на последно подновяване: 21 март 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН (НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Glaxo Wellcome Production
1, rue de l'Abbaye
F-76960 Notre Dame de Bondeville
Франция

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури, че системата за лекарствена безопасност (версия 6.2), представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, е подходяща и функционира преди и през цялото време, за което продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извършва проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, описани в Плана за лекарствена безопасност, в съответствие с версия 1.2 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и последващи промени на ПУР, съгласувани с СНМР.

Актуализираният ПУР трябва да се подаде едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ), съгласно СНМР Указанията за Системи за Управление на Риска за лекарствени продукти за хуманната медицина.

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава:

- При получаване на нова информация, която може да повлияе последната Спецификация за безопасност, План за лекарствена безопасност или дейности за намаляване на риска
- В рамките на 60 дни от получаване на информация за важно събитие (свързано с лекарствената безопасност или намаляване на риска)
- По искане на ЕМЕА

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml инжекционен разтвор
Фондапаринукс натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) съдържа 1,5 mg фондапаринукс натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/005 - 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/006 - 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/007 - 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/008 - 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/024 - 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/025 - 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/026 - 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml инжекция
фондапаринукс Na

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор
Фондапаринукс натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) съдържа 2,5 mg фондапаринукс натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно или интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/001 - 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/002 - 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/003 - 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/004 - 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/021 - 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/022 - 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/023 - 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml инжекция
фондапаринукс Na

Подкожно / Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agixtra 5 mg/0,4 ml инжекционен разтвор
Фондапаринукс натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една предварително напълнена спринцовка (0,4 ml) съдържа 5 mg фондапаринукс натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Телесно тегло под 50 kg

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/009 - 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/010 - 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/011 - 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/018 - 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/027 - 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/028 - 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/033 - 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arixtra 5 mg/0,4 ml инжекция
фондапаринукс Na

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аrixтра 7,5 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Фондапаринукс натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една предварително напълнена спринцовка (0,6 ml) съдържа 7,5 mg фондапаринукс натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Телесно тегло 50-100 kg

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/012 - 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/013 - 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/014 - 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/019 - 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/029 - 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/030 - 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/034 - 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml инжекция
фондапаринукс Na

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arixtra 10 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
Фондапаринукс натрий

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една предварително напълнена спринцовка (0,8 ml) съдържа 10 mg фондапаринукс натрий.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

Инжекционен разтвор, 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност
Инжекционен разтвор, 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Телесно тегло над 100 kg

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/206/015 - 2 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/016 - 7 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/017 - 10 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/020 - 20 предварително напълнени спринцовки с автоматична система за безопасност

EU/1/02/206/031 - 2 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/032 - 10 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

EU/1/02/206/035 - 20 предварително напълнени спринцовки с ръчна система за безопасност

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Arixtra 10 mg/0,8 ml инжекция
фондапаринукс Na

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {месец/година}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml инжекционен разтвор фондапаринукс натрий (fondaparinux sodium)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Arixtra и за какво се използва
2. Преди да приемете Arixtra
3. Как да приемате Arixtra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Arixtra
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ARIXTRA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Arixtra е лекарство, което помага за предпазване от образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (*анти тромботично средство*).

Arixtra съдържа синтетично вещество, наречено фондапаринукс натрий. То пречи на действието на кръвосъсирващия фактор Ха (“десет-А”) в кръвта и по този начин предпазва от образуване на нежелани кръвни съсиреци (*тромбоза*) в кръвоносните съдове.

Arixtra се използва за:

- предпазване от образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката или белите дробове след ортопедични операции (като операции на бедрото или коляното) или след коремни операции
- предпазване от образуване на кръвни съсиреци по време на или кратко време след период на ограничаване на подвижността поради остро заболяване.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ARIXTRA

Не приемайте Arixtra:

- ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към фондапаринукс натрий или към някоя от останалите съставки на Arixtra
- ако имате обилно кървене
- ако имате бактериална инфекция на сърцето
- ако имате много тежко заболяване на бъбреците

→ Кажете на Вашия лекар ако мислите, че някои от тези състояния се отнасят за Вас. Ако е така, не трябва да прилагате Arixtra.

Обърнете специално внимание при лечението с Arixtra:

Необходимо е Вашият лекар да знае преди да приемете Arixtra:

- ако сте с повишен риск от неконтролирано кървене (*кръвоизлив*), включващо:
 - язва на стомаха

- **нарушения на кръвосъсирването**
- **скорошно кървене в мозъка (вътречерепно кървене)**
- **скорошна операция** на мозъка, гръбначния стълб или очите
- **ако страдате от тежко заболяване на черния дроб**
- **ако страдате от заболяване на бъбреците**
- **ако сте на възраст 75 или повече години**
- **ако тежите по-малко от 50 kg.**

→ **Кажете на Вашия лекар** ако някои от тези състояния се отнасят за Вас.

Деца

Arixtra не е изпитвана при деца и юноши под 17 години.

Прием на други лекарства

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарствата, които сте си купили без рецепта. Някои от другите лекарства могат да повлияят начина на действие на Arixtra или Arixtra да им повлияе.

Бременност и кърмене

Arixtra не трябва да се предписва на бременни жени, освен ако е особено необходимо. По време на лечение с Arixtra не се препоръчва кърмене. Ако сте **бременна**, ако смятате, че може да сте или ако **кърмите**:

→ **кажете на Вашия лекар или фармацевт.**

Важна информация относно някои от съставките на Arixtra

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на доза и затова на практика не съдържа натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ARIXTRA

Винаги приемайте Arixtra точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е 2,5 mg веднъж дневно, приложена чрез инжектиране приблизително по едно и също време всеки ден.

Ако страдате от заболяване на бъбреците, дозата може да бъде намалена до 1,5 mg веднъж дневно.

Как се прилага Arixtra

- Arixtra се прилага чрез инжектиране под кожата (*подкожно*), в кожна гънка в долната половина на коремната област. Спринцовките са предварително напълнени с точната доза, от която се нуждаете. Има различни спринцовки за дози от 2,5 mg и 1,5 mg. **За указания за употреба стъпка по стъпка моля вижте от другата страна.**
- **Не инжектирайте Arixtra в мускул.**

Колко дълго трябва да се прилага Arixtra

Трябва да продължите лечението с Arixtra толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар, тъй като Arixtra предпазва от развитието на сериозно състояние.

Ако инжектирате твърде много Arixtra

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, колкото е възможно по-бързо поради повишения риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приложите Arixtra

- **Приложете дозата веднага след като си спомните. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.**
- **Ако не сте сигурни какво да направите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.**

Не спирайте да прилагате Arixtra без съвет

Ако прекъснете лечението преди Вашият лекар да Ви е казал, сте изложени на риск от образуване на кръвни съсиреци във вена на крака или белия дроб. **Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт преди да прекъснете лечението.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, за това как да прилагате този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства Arixtra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 100 души**, лекувани с Arixtra.

- **кървене** (например от мястото на операцията, от съществуваща стомашна язва, от носа, от венците)
- **анемия** (намаляване на броя на червените кръвни клетки).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100 души**, лекувани с Arixtra.

- поява на синини или подуване (*оток*)
- гадене или повръщане
- гръдна болка
- задух
- обрив или сърбеж по кожата
- секреция от операционната рана
- повишена температура
- намаляване или увеличаване на броя на тромбоцитите (кървни клетки, необходими за кръвосъсирването)
- повишаване на някои химични вещества (*ензими*), образувани от черния дроб.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на всеки 1 000 души**, лекувани с Arixtra.

- алергична реакция
- вътрешен кръвоизлив в мозъка или корема
- безпокойство или обърканост
- главоболие
- припадъци или световъртеж, ниско кръвно налягане
- сънливост или умора
- зачервяване на лицето
- кашлица
- болки в краката или коремна болка
- диария или запек
- проблеми с храносмилането
- инфекция на рана
- повишаване на билирубина (вещество, произвеждано от черния дроб) в кръвта
- намаляване на калия в кръвта.

Ако имате нежелани реакции

→ **Кажете на Вашия лекар или фармацевт ако някоя от нежеланите реакции стане тежка или обезпокоителна**, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ARIXTRA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се замразява.

Не е необходимо Arixtra да се съхранява в хладилник.

Не използвайте Arixtra:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка
- ако забележите наличието на някакви частици в разтвора или промяна на цвета на разтвора
- ако забележите, че спринцовката е счупена
- ако сте отворили спринцовка и не я използвате веднага.

Изхвърляне на спринцовките:

Лекарствата и спринцовките **не** трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Arixtra

- Активното вещество е 1,5 mg фондапаринукс натрий в 0,3 ml разтвор за инжекции
- Другите съставки са натриев хлорид, вода за инжекции и хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид за коригиране на рН.

Arixtra не съдържа животински продукти.

Как изглежда Arixtra и какво съдържа опаковката

Arixtra е прозрачен и безцветен инжекционен разтвор. Тя се предлага в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, снабдена със система за безопасност за предпазване от убождане с иглата след употреба. Arixtra се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки (не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Великобритания

Производител:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Франция.

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Видове обезопасени спринцовки

Има два вида обезопасени спринцовки, използвани за Arixtra, предназначени да Ви защитят от убождане с иглата след инжектиране. Единият вид спринцовки имат **автоматична** система за безопасност на иглата, а другият вид имат **ръчна** система за безопасност на иглата.

Части на спринцовките:

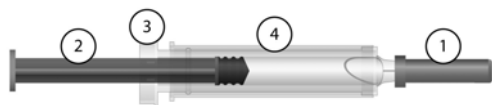
- ① Предпазител за иглата
- ② Бутало
- ③ Място за хващане
- ④ Обезопасителен цилиндър

Фигура 1. Спринцовка с **автоматична** система за безопасност на иглата

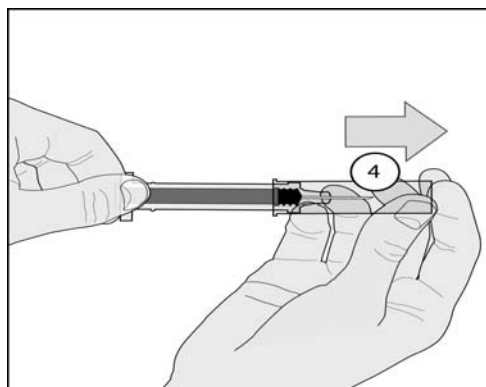


Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата

Фигура 2. Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата



Фигура 3. Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата, показваща издърпването на обезопасителния цилиндър върху иглата **СЛЕД УПОТРЕБА**



УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА ARIXTRA СТЬПКА ПО СТЬПКА

Указания за употреба

Тези указания са за двата вида спринцовки (с автоматична и ръчна система за безопасност). Когато указанията за дадена спринцовка са различни, това е посочено ясно.

1. Измийте ръцете си добре със сапун и вода и ги подсушете с кърпа.

2. Извадете спринцовката от картонената кутия и проверете дали:

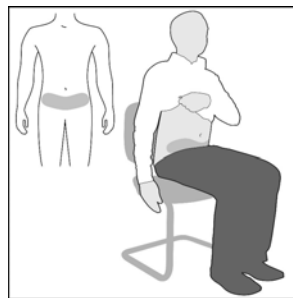
- срокът на годност не е изтекъл
- разтворът е прозрачен и безцветен, и не съдържа частици
- спринцовката не е отваряна или повредена

3. Седнете или легнете в удобна позиция.

Изберете място в долната част на корема, на разстояние най-малко 5 cm от пъпа (фигура А).

Сменяйте лявата и дясната страна на долната коремна област при всяка инжекция. Това ще помогне за намаляване на чувството на дискомфорт на мястото на инжектиране.

Ако не е възможно инжектиране в долната част на корема, обърнете се към Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.



Фигура А

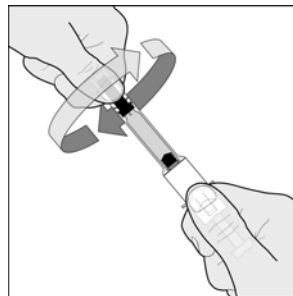
4. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

5. Отстранете предпазителя на иглата, като първо го завъртите (фигура Б1) и после го издърпате в права линия от тялото на спринцовката (фигура Б2).

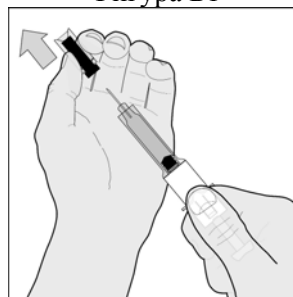
Изхвърлете предпазителя на иглата.

Важно

- **Не докосвайте иглата** и не позволявайте тя да е в контакт с каквато и да е повърхност преди инжектиране.
- Наличието на малки въздушни мехурчета в спринцовката е нормално. **Не се опитвайте да премахнете тези мехурчета преди да сте направили инжекцията** - ако направите това може да загубите част от лекарството.

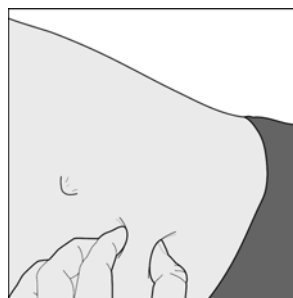


Фигура Б1



Фигура Б2

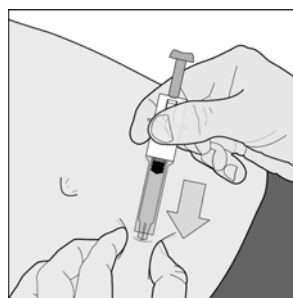
6. Леко притиснете почистената кожа, за да се образува кожна гънка. Задръжте гънката между палеца и показалеца по време на инжектирането (фигура В).



Фигура В

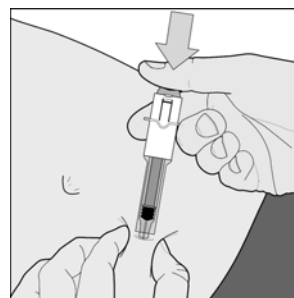
7. Дръжте спринцовката здраво на мястото за хващане.

Забийте цялата дължина на иглата под прав ъгъл в кожната гънка (фигура Г).



Фигура Г

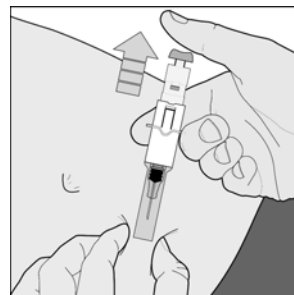
8. Инжектирайте ЦЯЛОТО съдържание на спринцовката чрез натискане на буталото до край (фигура Д).



Фигура Д

Спринцовка с автоматична система

9. Отпуснете буталото и иглата ще се отдръпне автоматично от кожата и ще се прибере в обезопасителния цилиндър, където ще се блокира трайно (фигура Е).



Фигура Е

Спринцовка с ръчна система

9. След инжектиране задръжте спринцовката с една ръка, като я хванете за обезопасителния цилиндър, използвайте другата ръка за да държите на мястото за хващане и силно издърпайте назад. Това освобождава цилиндъра. Плъзгайте цилиндъра нагоре по тялото на спринцовката докато той се блокира в положение върху иглата. Това е показано на Фигура 3 в началото на тези указания.

Не изхвърляйте използваната спринцовка в контейнера за домашни отпадъци. Изхвърлете я както Вашият лекар или фармацевт Ви е инструктирал.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор фондапаринукс натрий (fondaparinux sodium)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми изглеждат същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Arixtra и за какво се използва
2. Преди да приемете Arixtra
3. Как да приемате Arixtra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Arixtra
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ARIXTRA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Arixtra е лекарство, което помага за предпазване от образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (*анти тромботично средство*).

Arixtra съдържа синтетично вещество, наречено фондапаринукс натрий. То пречи на действието на кръвосъсирващия фактор Ха (“десет-А”) в кръвта и по този начин предпазва от образуване на нежелани кръвни съсиреци (*тромбоза*) в кръвоносните съдове.

Arixtra се използва за:

- предпазване от образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката или белите дробове след ортопедични операции (като операции на бедрото или коляното), или след коремни операции
- предпазване от образуване на кръвни съсиреци по време на или кратко време след период на ограничаване на подвижността поради остро заболяване
- лечение на някои видове сърдечен инфаркт и тежка стенокардия (болка, причинена от стесняване на артериите в сърцето).

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ARIXTRA

Не приемайте Arixtra:

- ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към фондапаринукс натрий или към някоя от останалите съставки на Arixtra
- ако имате обилно кървене
- ако имате бактериална инфекция на сърцето
- ако имате много тежко заболяване на бъбреците

→ Кажете на Вашия лекар ако мислите, че някои от тези състояния се отнасят за Вас. Ако е така, не трябва да прилагате Arixtra.

Обърнете специално внимание при лечението с Arixtra:

Необходимо е Вашият лекар да знае преди да приемете Arixtra:

- ако сте с повишен риск от неконтролирано кървене (*кръвоизлив*), включващо:

- язва на стомаха
 - нарушения на кръвосъсирването
 - скорошно кървене в мозъка (*вътречерепно кървене*)
 - скорошна операция на мозъка, гръбначния стълб или очите
 - ако страдате от тежко заболяване на черния дроб
 - ако страдате от заболяване на бъбреците
 - ако сте на възраст 75 или повече години
 - ако тежите по-малко от 50 kg.
- Кажете на Вашия лекар ако някои от тези състояния се отнасят за Вас.

Деца

Arixtra не е изпитвана при деца и юноши на възраст под 17 години.

Прием на други лекарства

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарствата, които сте си купили без рецепта. Някои от другите лекарства могат да повлияят начина на действие на Arixtra или Arixtra да им повлияе.

Бременност и кърмене

Arixtra не трябва да се предписва на бременни жени, освен ако е особено необходимо. По време на лечение с Arixtra не се препоръчва кърмене. Ако сте **бременна**, ако смятате, че може да сте или ако **кърмите**:

→ **кажете на Вашия лекар или фармацевт.**

Важна информация относно някои от съставките на Arixtra

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на доза и затова на практика не съдържа натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ARIXTRA

Винаги приемайте Arixtra точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е 2,5 mg веднъж дневно, приложена чрез инжектиране приблизително по едно и също време всеки ден.

Ако страдате от заболяване на бъбреците, дозата може да бъде намалена до 1,5 mg веднъж дневно.

Как се прилага Arixtra

- Arixtra се прилага чрез инжектиране под кожата (*подкожно*), в кожна гънка в долната половина на коремната област. Спринцовките са предварително напълнени с точната доза, от която се нуждаете. Има различни спринцовки за дози от 2,5 mg и 1,5 mg. **За указания за употреба стъпка по стъпка моля вижте от другата страна.** За лечение на някои видове сърдечен инфаркт, медицински специалист може да Ви приложи първата доза във вена (*интравенозно*).
- **Не инжектирайте Arixtra в мускул.**

Колко дълго трябва да се прилага Arixtra

Трябва да продължите лечението с Arixtra толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар, тъй като Arixtra предпазва от развитието на сериозно състояние.

Ако инжектирате твърде много Arixtra

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, колкото е възможно по-бързо, поради повишения риск от кръвене.

Ако сте пропуснали да приложите Arixtra

- **Приложете дозата веднага след като си спомните. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.**
- **Ако не сте сигурни какво да направите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.**

Не спирайте да прилагате Arixtra без съвет

Ако прекъснете лечението преди Вашият лекар да Ви е казал, сте изложени на риск от образуване на кръвни съсиреци във вена на крака или белия дроб. **Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт преди да прекъснете лечението.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, за това как да прилагате този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства Arixtra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 100 души**, лекувани с Arixtra.

- **кървене** (например от мястото на операцията, от съществуваща стомашна язва, от носа, от венците)
- **анемия** (намаляване на броя на червените кръвни клетки).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100 души**, лекувани с Arixtra.

- поява на синини или подуване (*оток*)
- гадене или повръщане
- гръдна болка
- задух
- обрив или сърбеж по кожата
- секреция от операционна рана
- повишена температура
- намаляване или увеличаване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването)
- повишаване на някои химични вещества (*ензими*), образувани от черния дроб.

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на всеки 1 000 души**, лекувани с Arixtra.

- алергична реакция
- вътрешен кръвоизлив в мозъка или корема
- безпокойство или обърканост
- главоболие
- припадъци или световъртеж, ниско кръвно налягане
- сънливост или умора
- зачервяване на лицето
- кашлица
- болки в краката или коремна болка
- диария или запек
- проблеми с храносмилането
- инфекция на рана

- повишаване на билирубина (вещество, произвеждано от черния дроб) в кръвта
- намаляване на калия в кръвта

Ако имате нежелани реакции

→ Кажете на Вашия лекар или фармацевт ако някоя от нежеланите реакции стане тежка или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ARIXTRA

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца
- Да не се замразява
- Не е необходимо Arixtra да се съхранява в хладилник.

Не използвайте Arixtra:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка
- ако забележите наличието на някакви частици в разтвора или промяна на цвета на разтвора
- ако забележите, че спринцовката е счупена
- ако сте отворили спринцовка и не я използвате веднага.

Изхвърляне на спринцовките:

Лекарствата и спринцовките **не** трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Arixtra

- Активното вещество е 2,5 mg фондапаринукс натрий в 0,5 ml разтвор за инжекции
- Другите съставки са натриев хлорид, вода за инжекции и хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид за коригиране на рН.

Arixtra не съдържа животински продукти.

Как изглежда Arixtra и какво съдържа опаковката

Arixtra е прозрачен и безцветен инжекционен разтвор. Тя се предлага в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, снабдена със система за безопасност за предпазване от убождане с иглата след употреба. Arixtra се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки (не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Великобритания

Производител:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Франция.

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Видове обезопасени спринцовки

Има два вида обезопасени спринцовки, използвани за Arixtra, предназначени да Ви защитят от убождане с иглата след инжектиране. Единият вид спринцовки имат **автоматична** система за безопасност на иглата, а другият вид имат **ръчна** система за безопасност на иглата.

Части на спринцовките:

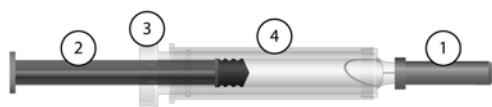
- ① Предпазител за иглата
- ② Бутало
- ③ Място за хващане
- ④ Обезопасителен цилиндър

Фигура 1. Спринцовка с **автоматична** система за безопасност на иглата

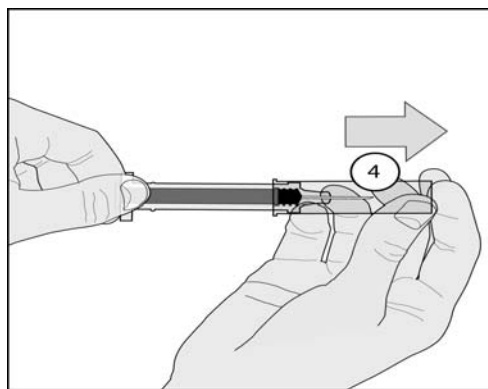


Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата

Фигура 2. Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата



Фигура 3. Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата, показваща издърпването на обезопасителния цилиндър върху иглата **СЛЕД УПОТРЕБА**



УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА ARIXTRA СТЬПКА ПО СТЬПКА

Указания за употреба

Тези указания са за двата вида спринцовки (с автоматична и ръчна система за безопасност). Когато указанията за дадена спринцовка са различни, това е посочено ясно.

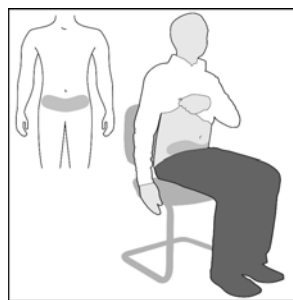
1. Измийте ръцете си **добре** със сапун и вода и ги подсушете с кърпа.
2. Извадете спринцовката от картонената кутия и проверете дали:
 - срокът на годност не е изтекъл
 - разтворът е прозрачен и безцветен, и не съдържа частици
 - спринцовката не е отворена или повредена

3. Седнете или легнете в удобна позиция.

Изберете място в долната част на корема, на разстояние най-малко 5 cm от пъпа (фигура А).

Сменяйте лявата и дясната страна на долната коремна област при всяка инжекция. Това ще помогне за намаляване чувството на дискомфорт на мястото на инжектиране.

Ако не е възможно инжектиране в долната част на корема, обърнете се към Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.



Фигура А

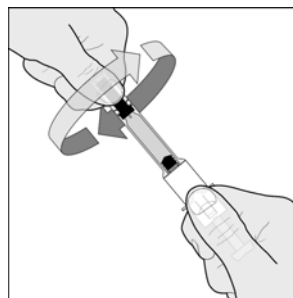
4. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

5. Отстранете предпазителя на иглата, като първо го завъртите (фигура Б1) и после го издърпате в права линия от тялото на спринцовката (фигура Б2).

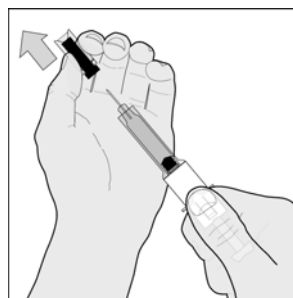
Изхвърлете предпазителя на иглата.

Важно

- Не докосвайте иглата и не позволявайте тя да е в контакт с каквато и да е повърхност преди инжектиране.
- Наличието на малки въздушни мехурчета в спринцовката е нормално. **Не се опитвайте да премахнете тези мехурчета от спринцовката преди да сте направили инжекцията** - ако направите това може да загубите част от лекарството.

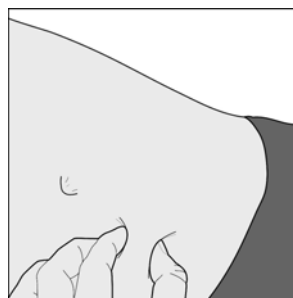


Фигура Б1



Фигура Б2

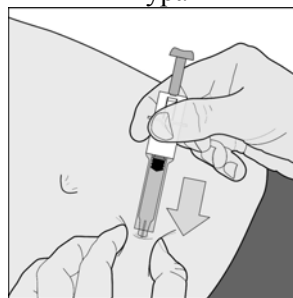
6. Леко притиснете почистената кожа, за да се образува кожна гънка. Задръжте гънката между палеца и показалеца по време на инжектирането (фигура В).



Фигура В

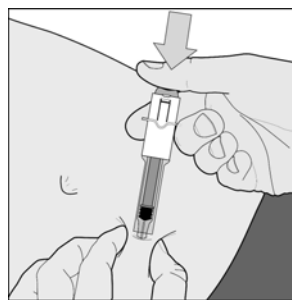
7. Дръжте спринцовката здраво на мястото за хващане.

Забийте цялата дължина на иглата под прав ъгъл в кожната гънка (фигура Г).



Фигура Г

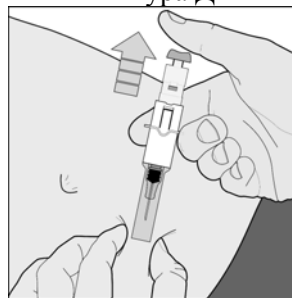
8. Инжектирайте ЦЯЛОТО съдържание на спринцовката чрез натискане на буталото до край (фигура Д).



Фигура Д

Спринцовка с автоматична система

9. Отпуснете буталото и иглата ще се отдръпне автоматично от кожата и ще се прибере в обезопасителния цилиндър, където ще се блокира трайно (фигура Е).



Фигура Е

Спринцовка с ръчна система

9. След инжектиране задръжте спринцовката с една ръка, като я хванете за обезопасителния цилиндър, използвайте другата ръка за да държите на мястото за хващане и силно издърпайте назад. Това освобождава цилиндъра. Плъзгайте цилиндъра нагоре по тялото на спринцовката докато той се блокира в положение върху иглата. Това е показано на Фигура 3 в началото на тези указания.

Не изхвърляйте използваната спринцовка в контейнера за домашни отпадъци. Изхвърлете я както Вашият лекар или фармацевт Ви е инструктирал.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Arixtra 5 mg/0,4 ml инжекционен разтвор
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml инжекционен разтвор
Arixtra 10 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
фондапаринукс натрий (fondaparinux sodium)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. **Какво представлява Arixtra и за какво се използва**
2. **Преди да приемете Arixtra**
3. **Как да приемате Arixtra**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Arixtra**
6. **Допълнителна информация**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ARIXTRA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Arixtra е лекарство, което помага за предпазване от образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (*анти тромботично средство*).

Arixtra съдържа синтетично вещество, наречено фондапаринукс натрий. То пречи на действието на кръвосъсирващия фактор Ха ("десет-А) в кръвта и по този начин предпазва от образуване на нежелани кръвни съсиреци (*тромбоза*) в кръвоносните съдове.

Arixtra се използва за лечение на пациенти с кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката (*дълбока венозна тромбоза*) и/или белите дробове (*белодробен емболизъм*).

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ARIXTRA

Не приемайте Arixtra:

- ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към фондапаринукс натрий или към някоя от останалите съставки на Arixtra
- ако имате обилно кървене
- ако имате бактериална инфекция на сърцето
- ако имате тежко заболяване на бъбреците

→ Кажете на Вашия лекар ако мислите, че някои от тези състояния се отнасят за Вас. Ако е така, не трябва да прилагате Arixtra.

Обърнете специално внимание при лечението с Arixtra:

Необходимо е Вашият лекар да знае преди да приемете Arixtra:

- ако сте с повишен риск от неконтролирано кървене (*кръвоизлив*), включващо:
 - язва на стомаха
 - нарушения на кръвосъсирването
 - скорошно кървене в мозъка (*вътречерепно кървене*)
 - скорошна операция на мозъка, гръбначния стълб или очите

- ако страдате от тежко заболяване на черния дроб
- ако страдате от заболяване на бъбреците
- ако сте на възраст 75 или повече години.

→ Кажете на Вашия лекар ако някои от тези състояния се отнасят за Вас.

Деца

Arixtra не е изпитвана при деца и юноши на възраст под 17 години.

Прием на други лекарства

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарствата, които сте си купили без рецепта. Някои от другите лекарства могат да повлияят начина на действие на Arixtra или Arixtra да им повлияе.

Бременност и кърмене

Arixtra не трябва да се предписва на бременни жени, освен ако е особено необходимо. По време на лечение с Arixtra не се препоръчва кърмене. Ако сте бременна, ако смятате, че може да сте или ако кърмите:

→ кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Важна информация относно някои от съставките на Arixtra

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 23 mg натрий на доза и затова на практика не съдържа натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ARIXTRA

Винаги приемайте Arixtra точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Телесно тегло	Обичайна доза
Под 50 kg	5 mg веднъж дневно
Между 50 kg и 100 kg	7,5 mg веднъж дневно
Над 100 kg	10 mg веднъж дневно. Тази доза може да бъде намалена до 7,5 mg веднъж дневно ако имате умерено бъбречно заболяване.

Трябва да правите инжекцията приблизително по едно и също време всеки ден.

Как се прилага Arixtra

- Arixtra се прилага чрез инжектиране под кожата (*подкожно*) в кожна гънка в долната половина на коремната област. Спринцовките са предварително напълнени с точната доза, от която се нуждаете. Има различни спринцовки за дози от 5 mg, 7,5 mg и 10 mg. **За указания за употреба стъпка по стъпка моля вижте от другата страна.**
- **Не** инжектирайте Arixtra в мускул.

Колко дълго трябва да се прилага Arixtra

Трябва да продължите лечението с Arixtra толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар, тъй като Arixtra предпазва от развитието на сериозно състояние.

Ако инжектирате твърде много Arixtra

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, колкото е възможно по-бързо, поради повишения риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приложите Arixtra

- **Приложете дозата веднага след като си спомните. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.**
- **Ако не сте сигурни какво да направите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.**

Не спирайте да прилагате Arixtra без съвет

Ако прекъснете лечението преди Вашият лекар да Ви е казал, кръвните съсиреци може да не бъдат лекувани правилно и може да сте изложени на риск от образуване на нови кръвни съсиреци във вена на крака или белия дроб. **Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт преди да прекъснете лечението.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, за това как да прилагате този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства Arixtra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 100 души**, лекувани с Arixtra.

- **кървене** (например от мястото на операцията, от съществуваща стомашна язва, от носа, от контузия).

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 100 души**, лекувани с Arixtra.

- подуване (*оток*)
- главоболие
- болка
- гадене или повръщане
- нисък брой червени кръвни клетки (*анемия*)
- нисък брой тромбоцити (кървни клетки, необходими за съсирване на кръвта)
- повишаване на някои химични вещества (*ензими*), произвеждани от черния дроб

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на всеки 1 000 души**, лекувани с Arixtra.

- алергична реакция
- вътрешен кръвоизлив в мозъка, черния дроб или корема
- обрив
- световъртеж
- болка и подуване на мястото на инжектиране
- повишен брой на тромбоцитите (кървни клетки, необходими за съсирване на кръвта)
- повишаване на количеството на небелтъчния азот в кръвта

Ако имате нежелани реакции

→ **Кажете на Вашия лекар или фармацевт ако някоя от нежеланите реакции стане тежка или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.**

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ARIXTRA

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца
- Да не се замразява
- Не е необходимо Arixtra да се съхранява в хладилник.

Не използвайте Arixtra:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка
- ако забележите наличието на някакви частици в разтвора или промяна на цвета на разтвора
- ако забележите, че спринцовката е счупена
- ако сте отворили спринцовка и не я използвате веднага.

Изхвърляне на спринцовките:

Лекарствата и спринцовките **не** трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**Какво съдържа Arixtra**

Активното вещество е:

- 5 mg фондапаринукс натрий в 0,4 ml инжекционен разтвор
- 7,5 mg фондапаринукс натрий в 0,6 ml инжекционен разтвор
- 10 mg фондапаринукс натрий в 0,8 ml инжекционен разтвор

Другите съставки са натриев хлорид, вода за инжекции и хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид за коригиране на рН.

Arixtra не съдържа животински продукти.

Как изглежда Arixtra и какво съдържа опаковката

Arixtra е прозрачен и безцветен до бледо жълт инжекционен разтвор. Тя се предлага в предварително напълнена спринцовка, снабдена със система за безопасност за предпазване от убождане с иглата след употреба. Arixtra се предлага в опаковки от 2, 7, 10 и 20 предварително напълнени спринцовки (не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба).

Притежател на разрешението за употреба и производител**Притежател на разрешението за употреба:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Великобритания

Производител:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Франция.

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu>

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Видове обезопасени спринцовки

Има два вида обезопасени спринцовки, използвани за Arixtra, предназначени да Ви защитят от убождане с иглата след инжектиране. Единият вид спринцовки имат **автоматична** система за безопасност на иглата, а другият вид имат **ръчна** система за безопасност на иглата.

Части на спринцовките:

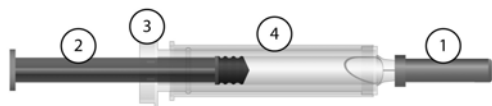
- ① Предпазител за иглата
- ② Бутало
- ③ Място за хващане
- ④ Обезопасителен цилиндър

Фигура 1. Спринцовка с **автоматична** система за безопасност на иглата

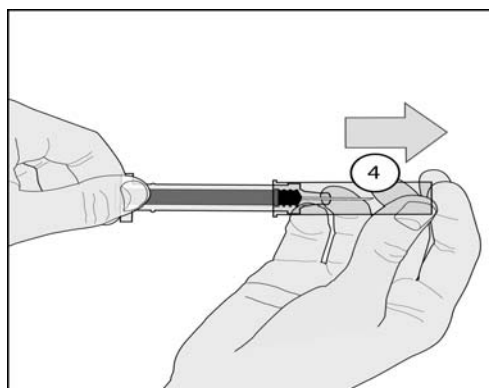


Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата

Фигура 2. Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата



Фигура 3. Спринцовка с **ръчна** система за безопасност на иглата, показваща издърпването на обезопасителния цилиндър върху иглата **СЛЕД УПОТРЕБА**



УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА ARIXTRA СТЬПКА ПО СТЬПКА

Указания за употреба

Тези указания са за двата вида спринцовки (с автоматична и ръчна система за безопасност). Когато указанията за дадена спринцовка са различни, това е посочено ясно.

1. Измийте ръцете си добре със сапун и вода и ги подсушете с кърпа.

2. Извадете спринцовката от картонената кутия и проверете дали:

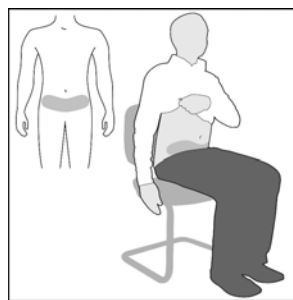
- срокът на годност не е изтекъл
- разтворът е прозрачен и безцветен до бледо жълт, и не съдържа частици
- спринцовката не е отворена или повредена

3. Седнете или легнете в удобна позиция.

Изберете място в долната част на корема, на разстояние най-малко 5 cm от пъпа (фигура А).

Сменяйте лявата и дясната страна на долната коремна област при всяка инжекция. Това ще помогне за намаляване чувството на дискомфорт на мястото на инжектиране.

Ако не е възможно инжектиране в долната част на корема, обърнете се към Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.



Фигура А

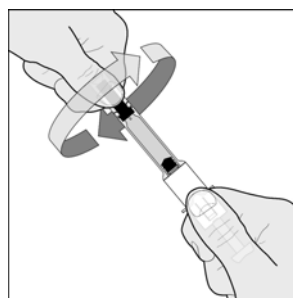
4. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

Отстранете предпазителя на иглата, като първо го завъртите (фигура Б1) и после го издърпате в права линия от тялото на спринцовката (фигура Б2).

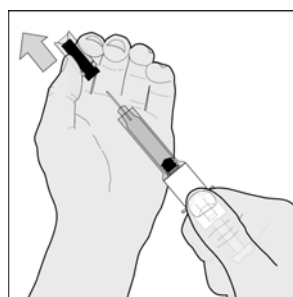
Изхвърлете предпазителя на иглата.

Важно

- **Не докосвайте иглата** и не позволявайте тя да е в контакт с каквато и да е повърхност преди инжектиране.
- Наличието на малки въздушни мехурчета в спринцовката е нормално. **Не се опитвайте да премахнете тези мехурчета преди да сте направили инжекцията** - ако направите това може да загубите част от лекарството.

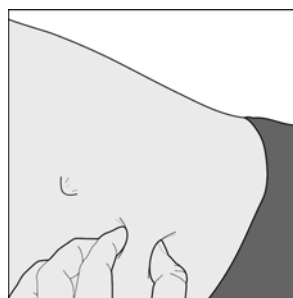


Фигура Б1



Фигура Б2

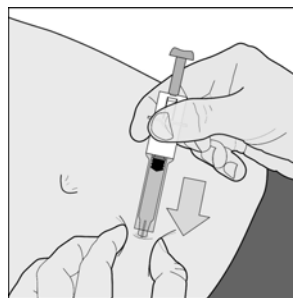
6. Леко притиснете почистената кожа, за да се образува кожна гънка. Задръжте гънката между палеца и показалеца по време на инжектирането (фигура В).



Фигура В

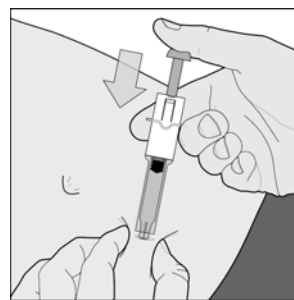
7. Дръжте спринцовката здраво на мястото за хващане.

Забийте цялата дължина на иглата под прав ъгъл в кожната гънка (фигура Г).



Фигура Г

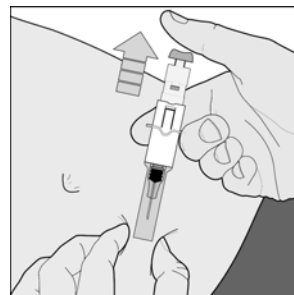
8. Инжектирайте ЦЯЛОТО съдържание на спринцовката чрез натискане на буталото до край (фигура Д).



Фигура Д

Спринцовка с автоматична система

9. Отпуснете буталото и иглата ще се отдръпне автоматично от кожата и ще се прибере в обезопасителния цилиндър, където ще се блокира трайно (фигура Е).



Фигура Е

Спринцовка с ръчна система

9. След инжектиране задръжте спринцовката с една ръка, като я хванете за обезопасителния цилиндър, използвайте другата ръка за да държите на мястото за хващане и силно издърпайте назад. Това освобождава цилиндъра. Плъзгайте цилиндъра нагоре по тялото на спринцовката докато той се блокира в положение върху иглата. Това е показано на Фигура 3 в началото на тези указания.

Не изхвърляйте използваната спринцовка в контейнера за домашни отпадъци. Изхвърлете я както Вашият лекар или фармацевт Ви е инструктирал.