

Arixtra®

R EF

Viatis

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 7,5 mg/0,6 ml
(klar och färglös till svagt gul vätska)

Antitrombotiska läkemedel

Aktiv substans:

Fondaparinux

ATC-kod:

B01AX05

Läkemedel från Viatis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 03/2024.

Indikationer

Behandling av vuxna med akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- pågående kliniskt signifikant blödning
- akut bakteriell endokardit
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Dosering

Dosering

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingstiden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingret. Greppet om hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktionsförfarande se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar (t.ex. trombocytal $<50.000/\text{mm}^3$), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt Interaktioner. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt Farmakokinetik). Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt Dosering).

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28). Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min).

Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt Dosering).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux ska användas med försiktighet till patienter med HIT i anamnesen. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II. Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Latexallergi

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga för latex.

Interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekterna av fondaparinux på fertiliteten hos människor. Djurstudier visar inte på några effekter på fertiliteten.

Trafik

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade, allvarliga biverkningarna med fondaparinux är blödningskomplikationer (olika blödningsställen inklusive sällsynta fall av intrakraniell/intracerebral och retroperitoneal blödning). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos

- 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlats i upp till 14 dagar (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml och Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 patienter som genomgått behandling för instabil angina (UA) eller NSTEMI akut koronarsyndrom (ACS) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 patienter som genomgått behandling för STEMI-ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 patienter som behandlats för venös tromboemboli och behandlats med fondaparinux under i genomsnitt 7 dagar (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml och Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av indikationernas kirurgiska och medicinska sammanhang. Biverkningsprofilen som rapporteras i ACS-programmet överensstämmer med biverkningarna som har identifierats för VTE-profylax.

Biverkningarna anges nedan efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
<i>Infektioner och infestationer</i>			postoperativa sårinfektioner
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	anemi, postoperativ blödning, uterovaginal blödning*, hemoptys, hematuri, hematom, gingival blödning, purpura, näsblödning, gastrointestinal blödning, hemartros*, ögonblödning*, kontusion*	trombocytopeni, trombocytomi, trombocytförändring, koagulationsstörning	retroperitoneal blödning*, leverblödning, intrakraniell/ intracerebral blödning*
<i>Immunsystem-sjukdomar</i>			allergisk reaktion (inklusive mycket sällsynta rapporter om angioödem, anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion)

Organsystemklass enligt MedDRA	vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Metabolism och nutrition			hypokalemi, förhöjd halt av icke-proteinkväve (Npn) ^{1*}
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk	ångest, förvirring, yrsel, somnolens, svindel
Vaskulära sjukdomar			hypotoni
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		dyspné	hosta
Magtarmkanalen		illamående, kräkning	buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré
Lever och gallvägar		onormala leverfunktionsprover, förhöjda leverenzymer	bilirubinemi
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		hudutslag, pruritus	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		ödem, perifert ödem, smärta, feber, bröstsmärta, sårsekretion	reaktion på injektionsstället, bensmärta, trötthet, rodnad, synkope, blodvallning, genitalt ödem

⁽¹⁾ Npn står för icke-proteinkväve som urea, urinsyra, aminosyra osv.

* Biverkningarna inträffade vid högre doser: 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml och 10 mg/0,8 ml.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoserat associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

Farmakodynamik

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten. Dock har sällsynta spontana rapporter inkommit gällande förlängning av aPTT. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar vanligtvis inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT). Det har dock inkommit sällsynta spontana rapporter av HIT hos patienter som behandlats med fondaparinux.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparin 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar initialt under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolys eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde

ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertension exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutan en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

En dosfinnande och farmakokinetisk pilotstudie av fondaparinux hos barn med djup ventrombos

I en öppen studie på 24 barn ($n = 10$, ålder 1 till ≤ 5 år vikt 8-20 kg, $n = 7$, ålder 6 till ≤ 12 år vikt 17-47 kg och $n = 7$ ålder 13 till ≤ 18 år vikt 47-130 kg) med diagnosen ventrombos vid inträdet i studien gavs fondaparinux. Majoriteten av patienterna var av latinamerikanskt/spanskt ursprung (67 %) och 58 % var pojkar. Fondaparinux gavs i en startdos på 0,1 mg/kg subkutan en gång dagligen och dosen justerades för att nå maximala koncentrationer av fondaparinuxnatrium på 0,5 till 1 mg/L efter 4 timmar. Mediantiden för behandling i studien var 3,5 dagar. Majoriteten av patienterna (88 %) nådde målkoncentrationen av fondaparinux 4 timmar efter den första dosen fondaparinux.

Två patienter rapporterade blödning under studien. En patient fick hypertensiv encefalopati åtföljd av intrakraniell blödning på dag 5 av behandlingen, vilket ledde till att fondaparinux behandlingen avbröts. Mindre gastrointestinal blödning rapporterades hos en annan patient på dag 5 av behandlingen vilket resulterade i ett tillfälligt avbrott i fondaparinuxbehandlingen.

Ingen slutsats om klinisk effektivitet kan dras från denna orandomiserade studie.

Farmakokinetik

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga $C_{\max}$ -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepade dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: $C_{\max}$ (mg/l) -

0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är steady state plasmakoncentrationen för fondaparinux: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) - 2,4 (8 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för $C_{\max}$ (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för $C_{\min}$ (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Biotransformation

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Eliminering

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 - 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Begränsade data finns tillgängliga på barn (se avsnitt Farmakodynamik).

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar

vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Efter en subkutan singeldos av fondaparinux, hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Category B), sänktes det totala (dvs. bundet och obundet) C_{max} och AUC med 22% respektive 39%, jämfört med patienter med normal leverfunktion. De lägre plasmakoncentrationerna av fondaparinux hänfördes till minskad bindning till ATIII, indirekt till de lägre ATIII plasmakoncentrationerna hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket resulterar i ökat renalt clearance för fondaparinux. Följaktligen förväntas koncentrationen av obundet fondaparinux vara oförändrad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, således behövs ingen dosjustering baserat på farmakokinetiken.

Fondaparinux farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En förfylld spruta innehåller 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra

Natriumhydroxid

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Arixtra förfyllda sprutor har försetts med ett säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 7,5 mg/0,6 ml klar och färglös till svagt gul vätska

10 dos(er) förfylld spruta (fri prissättning), EF

2 dos(er) förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

7 dos(er) förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*