

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,3 ml) bevat 1,5 mg natriumfondaparinux.

Hulpstof(fen) met bekend effect: bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij volwassenen die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan aan de onderste ledematen zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij volwassenen die abdominale chirurgie ondergaan en die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale chirurgie wegens een maligniteit ondergaan (zie rubriek 5.1).

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij volwassen medische patiënten bij wie een hoog risico op VTE verwacht kan worden en die geïmmobiliseerd zijn vanwege een acute ziekte zoals hartinsufficiëntie en/of acute ademhalingsstoornissen, en/of acute infectieuze of inflammatoire ziekte.

Behandeling van volwassenen met acute symptomatische spontane oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen zonder bijkomende diep-veneuze trombose (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep of abdominale chirurgie ondergaan
De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags postoperatief toegediend via subcutane injectie.

De eerste dosis dient zes uur na het sluiten van de wond te worden toegediend, mits hemostase is bereikt.

De behandeling dient te worden voortgezet totdat het risico op veneuze trombo-embolie verminderd is (doorgaans totdat de patiënt ambulans is), maar ten minste vijf tot negen dagen na de chirurgische ingreep.

Uit ervaring is gebleken dat bij patiënten die een ingreep voor een heupfractuur ondergaan, het risico op VTE langer dan negen dagen na de operatie blijft bestaan. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om de behandeling met fondaparinux te verlengen met een extra periode van 24 dagen (zie rubriek 5.1).

Medische patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties gebaseerd op een individuele risicobeoordeling

De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags toegediend via subcutane injectie. De behandelingsduur van zes tot veertien dagen is klinisch bestudeerd bij medische patiënten (zie rubriek 5.1).

Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose

De aanbevolen dosis fondaparinux is eenmaal daags 2,5 mg toegediend via subcutane injectie. Patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met fondaparinux 2,5 mg moeten acute, symptomatische, geïsoleerde spontane oppervlakkige veneuze trombose hebben aan de onderste ledematen van ten minste 5 cm lang, onderbouwd met ultrasonografische testresultaten of andere objectieve testmethoden. De behandeling moet zo snel mogelijk worden gestart nadat de diagnose is gesteld en nadat een bijkomende DVT of oppervlakkige veneuze trombose binnen 3 cm van de saphenofemorale verbinding is uitgesloten. De behandeling moet ten minste 30 dagen worden voortgezet tot maximaal 45 dagen bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er wordt aanbevolen dat patiënten zichzelf het middel toedienen als zij dit willen en hiertoe in staat zijn. Artsen moeten duidelijke instructies geven voor zelfinjectie.

- *Patiënten die een operatie of een andere invasieve ingreep moeten ondergaan*

Patiënten met oppervlakkige veneuze trombose die een operatie of een andere invasieve ingreep zullen ondergaan, moeten, indien mogelijk, geen fondaparinux krijgen in de 24 uur voor de ingreep. De behandeling met fondaparinux kan weer worden gestart ten minste 6 uur postoperatief, op voorwaarde dat hemostase is bereikt.

Speciale populaties

Bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, dient het tijdstip van de eerste injectie van fondaparinux strikt in acht genomen te worden bij patiënten ≥ 75 jaar en/of met een lichaamsgewicht < 50 kg en/of met een nierinsufficiëntie met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min.

De eerste toediening van fondaparinux mag niet eerder dan zes uur na het sluiten van de wond worden gegeven. De injectie dient niet te worden toegediend voordat hemostase is bereikt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

- *Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE)* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosis dient tot 1,5 mg per dag te worden gereduceerd bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Een dosisreductie is niet vereist bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 50 ml/min).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* – Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosering moet bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 tot 50 ml/min worden verlaagd tot 1,5 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Een dosisreductie is niet vereist bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 50 ml/min). De veiligheid en werkzaamheid van 1,5 mg zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

- *Preventie van VTE* - Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend omdat deze groep patiënten niet is onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* – De veiligheid en werkzaamheid van fondaparinux bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht, vandaar dat fondaparinux niet wordt aanbevolen voor deze groep patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten - Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Laag lichaamsgewicht

- *Preventie van VTE* – Patiënten die minder dan 50 kg wegen hebben een verhoogd risico op bloedingen. De uitscheiding van fondaparinux neemt af met het gewicht. Bij deze patiënten moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* – De veiligheid en werkzaamheid van fondaparinux bij patiënten die minder dan 50 kg wegen zijn niet onderzocht, vandaar dat fondaparinux niet wordt aanbevolen voor deze groep patiënten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- actieve klinisch significante bloeding
- acute bacteriële endocarditis
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 20 ml/min

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. aantal plaatjes < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

- *Voor de preventie van VTE* - Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfapyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.
- *Voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Fondaparinux moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding verhogen.

Patiënten met oppervlakkige veneuze trombose

Voordat met de behandeling met fondaparinux begonnen mag worden moet de aanwezigheid van oppervlakkige veneuze trombose meer dan 3 cm verwijderd van de saphenafemorale verbinding worden

bevestigd en een bijkomende DVT moet worden uitgesloten via compressie-echo of objectieve methoden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux 2,5 mg bij patiënten met oppervlakkige veneuze trombose met bijkomende DVT of met oppervlakkige veneuze trombose binnen 3 cm van de saphenofemorale verbinding (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van fondaparinux 2,5 mg zijn niet beoordeeld voor de volgende groepen: patiënten met oppervlakkige veneuze trombose na sclerotherapie of als gevolg van een complicatie van een intraveneuze lijn, patiënten met een geschiedenis van oppervlakkige veneuze trombose binnen de voorafgaande 3 maanden, patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolische ziekte binnen de voorafgaande 6 maanden of patiënten met een actieve vorm van kanker (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Spinale / epidurale anesthesie

Bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan, kan het ontstaan van epidurale of spinale hematomen (hetgeen kan leiden tot langdurige of permanente verlamming) niet worden uitgesloten bij het gelijktijdig gebruik van fondaparinux en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctie. De kans op deze zeldzame complicaties kan groter zijn bij het gebruik van postoperatieve epidurale verblijfskatheters of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

- *Preventie van VTE* - Patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg hebben een verhoogd bloedingsrisico. De uitscheiding van fondaparinux neemt af met het gewicht. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg. Vandaar dat fondaparinux voor deze patiënten niet wordt aanbevolen voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

- *Preventie van VTE* - Fondaparinux wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min hebben een verhoogd risico op bloedingen en VTE en dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2). Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een creatinineklaring die lager is dan 30 ml/min.
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosering moet bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 tot 50 ml/min worden verlaagd tot 1,5 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van 1,5 mg zijn niet beoordeeld.

Ernstige leverinsufficiëntie

- *Preventie van VTE* - Het is niet nodig om de dosering van fondaparinux aan te passen. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege een hoger risico op bloedingen door deficiëntie in bloedstollingsfactoren bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose

bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Vandaar dat fondaparinux bij deze patiënten niet wordt aanbevolen voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Fondaparinux moet met zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van Heparine Geïnduceerde Trombocytopenie (HIT). De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet uitdrukkelijk bestudeerd bij patiënten met HIT type II. Fondaparinux bindt zich niet aan bloedplaatjes factor 4 en vertoont gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met HIT type II. Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Latexallergie

Het harde beschermkapje van de naald van de voorgevulde spuit bevat gedroogd natuurlijk latexrubber. Bij personen die gevoelig zijn voor latex kan dit allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia (warfarine), plaatjesremmers (acetylsalicylzuur), NSAIDs (piroxicam) en digoxine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van fondaparinux. De fondaparinuxdosis (10 mg) die is gebruikt in de interactiestudies was hoger dan de aanbevolen dosis voor de huidige indicaties. Fondaparinux had geen invloed op de INR van warfarine, noch op de bloedingstijd tijdens behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

Vervolgtherapie met een ander anticoagulans

Als een vervolgtherapie dient te worden gestart met heparine of LMWH, dan dient de eerste injectie in het algemeen één dag na de laatste fondaparinuxinjectie te worden toegediend.

Als vervolgbehandeling met een vitamine-K-antagonist nodig is, dan dient de behandeling met fondaparinux te worden voortgezet totdat de gewenste INR-waarde is bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fondaparinux op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies laten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen met fondaparinux zijn bloedingscomplicaties (verschillende lokaties, waaronder zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen) en anemie. Bij patiënten met een toegenomen risico op een bloeding moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van fondaparinux is geëvalueerd bij:

- 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patiënten die werden behandeld voor UA of NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patiënten die werden behandeld voor STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patiënten die werden behandeld voor veneuze trombo-embolie en die werden behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml en Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Deze bijwerkingen moeten in de chirurgische of medische context van de indicaties worden geïnterpreteerd. Het bijwerkingenprofiel dat is omschreven in het ACS-programma komt overeen met de bijwerkingen die zijn gemeld bij VTE-profylaxe.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			postoperatieve wondinfectie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	anaemie, post-operatieve bloeding, utero-vaginale bloeding*, hemoptoë, hematurie, hematoom, tandvleesbloeding, purpura, epistaxis, gastrointestinale bloeding, hemartrose*, oogbloeding*, blauwe plek*	thrombocytopenie, thrombocytemie, abnormale bloedplaatjes, stollingsstoornis	retroperitoneale bloeding*, hepatische, intracraniale/intracerebrale bloeding*
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			allergische reactie (waaronder zeer zeldzame meldingen van angio-oedeem, anafylactoïde/anafylactische reacties)

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			hypokaliëmie, gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ^{1*}
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>		hoofdpijn	angst, verwardheid, duizeligheid, slaperigheid, vertigo
<i>Bloedvataandoeningen</i>			hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>		dyspneu	hoesten
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>		misselijkheid, braken	buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		abnormale leverfunctietesten, verhoogde leverenzymen	bilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		erythemateuze rash, pruritus	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>		oedeem, perifeer oedeem, pijn, koorts, pijn op de borst, secretie uit de wond	reactie op de plaats van de injectie, pijn in het been, vermoeidheid, blozen, syncope, warmteopwellingen, genitaal oedeem

(1) Npn betekent niet-eiwitgebonden stikstof, zoals ureum, urinezuur, aminozuur, etc.

* Geneesmiddelbijwerkingen traden op bij de hogere doses 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml en 10 mg/0,8 ml.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (ATIII) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan ATIII potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door ATIII. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de 2,5 mg dosis heeft fondaparinux geen invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/ International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit. Er zijn zeldzame spontane meldingen van een aPTT-verlenging ontvangen. Fondaparinux geeft gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Klinische studies

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een belangrijke orthopedische chirurgische ingreep ondergingen aan de onderste ledematen en die tot negen dagen werden behandeld:

Het klinische programma van fondaparinux werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux aan te tonen in de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen proximale en distale diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) bij patiënten die een belangrijke orthopedische operatie ondergaan aan de onderste ledematen, zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie. Meer dan 8.000 patiënten (heupfractuur – 1.711, heupprothese – 5.829, ingrijpende knieoperatie – 1.367) zijn bestudeerd in gecontroleerde fase II en III klinische studies. Eenmaal daags 2,5 mg fondaparinuxtherapie, gestart zes tot acht uur postoperatief, werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart twaalf uur voor de operatie, of tweemaal daags 30 mg enoxaparine-therapie, gestart 12 tot 24 uur na de operatie.

In een gepoolde analyse van deze studies was het aanbevolen doseringsschema van fondaparinux ten opzichte van enoxaparine geassocieerd met een significante reductie (54 % [95 % B.I., 44 %; 63 %]) in de incidentie van VTE, geëvalueerd t/m dag elf na de operatie en ongeacht het type van de uitgevoerde operatie. De meerderheid van de eindpuntvoorvallen werd gediagnostiseerd met een vooraf geplande venografie en bestond voornamelijk uit distale DVT, maar ook de incidentie van proximale DVT was significant verminderd. De incidentie van symptomatische VTE, waaronder PE, was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

In studies waarbij fondaparinux werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart twaalf uur voor de operatie, werden ernstige bloedingen gezien bij 2,8 % van de patiënten behandeld met fondaparinux in de aanbevolen dosis, tegen 2,6 % van de patiënten behandeld met enoxaparine.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en die tot 24 dagen werden behandeld na een initiële profylaxe van één week:

In een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie werd fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags toegediend gedurende 7 ± 1 dagen aan 737 patiënten die een heupfractuuroperatie ondergaan hebben. Na deze periode werden 656 patiënten gerandomiseerd op fondaparinux 2,5 mg, eenmaal per dag of op placebo voor een extra periode van 21 ± 2 dagen. Fondaparinux bewerkstelligde een significante vermindering van de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [3 patiënten (1,4 %) ten opzichte van 77 patiënten (35 %), respectievelijk]. Het grootste deel van deze waargenomen VTE's (70/80) waren venografisch gedetecteerde, niet-symptomatische gevallen van DVT. Fondaparinux bewerkstelligde tevens een significante vermindering van de incidentie van symptomatische VTE's (DVT en/of PE) [1 (0,3 %) ten opzichte van 9 (2,7 %), respectievelijk], waaronder twee fatale PE's in de placebogroep. Ernstige bloedingen, alle ter hoogte van de operatiewond en waarvan geen enkele fataal, werden waargenomen bij 8 patiënten (2,4 %) behandeld met fondaparinux 2,5 mg vergeleken met 2 patiënten (0,6 %) behandeld met placebo.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die abdominale chirurgie ondergingen die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale kankerchirurgie ondergaan:

In een dubbelblinde klinische studie werden 2.927 patiënten gerandomiseerd in een groep die eenmaal daags 2,5 mg fondaparinux kreeg, of die eenmaal daags 5.000 IE dalteparine kreeg, met een pre-operatieve injectie van 2.500 IE en een eerste postoperatieve injectie van 2.500 IE, gedurende 7 ± 2 dagen. De belangrijkste operatieplaatsen waren het colon/rectum, de maag, de lever, cholecystectomie of andere operaties aan de galwegen. Negenenzestig procent van de patiënten onderging een operatie vanwege kanker. Patiënten die urologische (anders dan renale), gynaecologische, laparoscopische of vasculaire operaties ondergingen, werden niet in de studie geïncludeerd.

In deze studie was de incidentie van totale VTE 4, % (47/1.027) met fondaparinux, versus 6,1 % (62/1.021) met dalteparine: odds ratio reductie [95% BI] = -25,8 % [-49,7% 9,5%]. Het verschil in totale VTE-aantallen tussen de behandelgroepen, dat niet statistisch significant was, werd voornamelijk veroorzaakt door asymptomatische distale DVT. De incidentie van symptomatische DVT was gelijk in de verschillende behandelgroepen: 6 patiënten (0,4 %) in de fondaparinuxgroep versus 5 patiënten (0,3%) in de dalteparinegroep. Bij de grote subgroep van patiënten die een operatie ondergingen in verband met een maligniteit (69% van de patiëntenpopulatie), was het VTE-aantal 4,7% in de fondaparinuxgroep versus 7,7% in de dalteparinegroep.

Ernstige bloeding werd gezien bij 3,4% van de patiënten in de fondaparinuxgroep en bij 2,4 % in de dalteparinegroep.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij medische patiënten die een hoog risico hebben op trombo-embolische complicaties te wijten aan beperkte mobiliteit tijdens een acute ziekte:

In een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie werden 839 patiënten zes tot veertien dagen behandeld met fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags of met placebo. Deze studie omvatte acuut zieke medische patiënten van 60 jaar of ouder van wie verwacht werd dat ze op zijn minst vier dagen bedlegerig zouden zijn, en die gehospitaliseerd werden voor congestieve hartinsufficiëntie, NYHA-klasse III/IV en/of voor acute ademhalingsstoornissen en/of voor acute infectieuze of inflammatoire ziekte. Fondaparinux verminderde significant de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [respectievelijk 18 patiënten (5,6 %) vs 34 patiënten (10,5 %)]. De meerderheid van de complicaties was asymptomatische distale DVT. Fondaparinux verminderde ook significant de incidentie van de vastgestelde fatale PE's [respectievelijk 0 patiënten (0,0 %) vs 5 patiënten (1,2 %)]. Ernstige bloedingen werden opgemerkt bij 1 patiënt (0,2 %) van elke groep.

Behandeling van patiënten met acute symptomatische spontane oppervlakkige veneuze trombose zonder bijkomende diep-veneuze trombose (DVT)

Een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (CALISTO), omvatte 3.002 patiënten met acute symptomatische geïsoleerde, spontane oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen

van ten minste 5 cm lang die waren bevestigd via compressie ultrasonografie. Patiënten werden niet geïnccludeerd als ze bijkomende DVT hadden of oppervlakkige veneuze trombose binnen 3 cm van de saphenofemorale verbinding. Patiënten werden van deelname uitgesloten als ze ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring < 30 ml/min), een laag lichaamsgewicht (< 50 kg), een actieve vorm van kanker, symptomatische PE of een recente DVT/PE (< 6 maanden) in de voorgeschiedenis hadden, of oppervlakkige veneuze trombose (< 90 dagen), oppervlakkige veneuze trombose geassocieerd met sclerotherapie, een complicatie van een IV-lijn hadden, of als ze een hoog risico op een bloeding hadden.

Patiënten kregen fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags of placebo gedurende 45 dagen naast het gebruik van steunkousen, analgetica en/of plaatselijke NSAID anti-inflammatoire geneesmiddelen. Follow-up duurde tot dag 77. De studiepopulatie bestond voor 64% uit vrouwen met een leeftijd van 58 jaar, waarvan 4,4% een creatinineklaring had van < 50 ml/min.

De primaire uitkomsten van de werkzaamheid, een samenstelling van symptomatische PE, symptomatische DVT, symptomatische oppervlakkige veneuze trombose-extensie, opnieuw optreden van symptomatische oppervlakkige veneuze trombose of overlijden tot dag 47, waren significant verlaagd van 5,9% bij placebopatiënten naar 0,9% bij patiënten die fondaparinux 2,5 mg kregen (relatieve risicoreductie: 85,2%; 95% BIs, 73,7% tot 91,7% [$p < 0,001$]). De incidentie van elke trombo-embolische component van de primaire uitkomsten was eveneens significant verlaagd bij patiënten die fondaparinux kregen: symptomatische PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], symptomatische DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); relatieve risicoreductie 83,4% ($p < 0,001$)], symptomatische oppervlakkige veneuze trombose-extensie [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relatieve risicoreductie 92,2% ($p < 0,001$)], opnieuw optreden van symptomatische oppervlakkige veneuze trombose [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relatieve risicoreductie 79,2% ($p < 0,001$)].

De mortaliteitscijfers waren laag en vergelijkbaar tussen de behandelgroepen met 2 (0,1%) gevallen van overlijden in de fondaparinuxgroep versus 1 (0,1%) geval van overlijden in de placebogroep.

De werkzaamheid werd gehandhaafd tot dag 77 en was consistent over alle vooraf gedefinieerde subgroepen, inclusief de patiënten met spataderen en patiënten met oppervlakkige veneuze trombose onder de knie.

Een ernstige bloeding tijdens de behandeling kwam voor bij 1 (0,1%) van de fondaparinuxpatiënten en bij 1 (0,1%) van de placebopatiënten. Klinisch relevante niet-ernstige bloeding kwam voor bij 5 (0,3%) van de fondaparinuxpatiënten en bij 8 (0,5%) van de placebopatiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100 %). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) twee uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde C_{\max} -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na drie tot vier dagen met een 1,3-voudige toename in C_{\max} en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangings-operatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) en C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinuxplasmaconcentraties als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombine-eiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6 % tot 97,0 % in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan ATIII, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Biotransformatie

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77 % uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrie patiënten - Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie voor de preventie van VTE of voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose.

Oudere patiënten - De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedisch-chirurgische ingreep ondergingen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar.

Nierinsufficiëntie - Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld twee keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer vijf keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Geslacht - Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras - Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Lichaamsgewicht - De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9 % toename per 10 kg).

Leverinsufficiëntie - Na een enkele, subcutane dosis fondaparinux bij personen met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh categorie B), waren de totale (zowel gebonden als ongebonden) C_{max} en AUC verlaagd met respectievelijk 22 % en 39 % vergeleken met personen met een normale leverfunctie. De lage plasmaconcentraties fondaparinux werden veroorzaakt door een afgenomen

binding aan ATIII secundair aan de verlaagde ATIII plasmaconcentraties bij personen met een leverinsufficiëntie en daarom resulterend in een toegenomen renale klaring van fondaparinux. Als gevolg hiervan is de verwachting dat de ongebonden fondaparinuxconcentraties onveranderd zullen zijn bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Vandaar dat op basis van de farmacokinetiek geen dosisaanpassing nodig is.

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van toxiciteitseffecten op reproductie, vanwege een beperkte blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en een bromobutyl of chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Arixtra is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten. Er zijn twee verschillende soorten spuiten:

- spuit met een gele zuiger en een automatische beveiliging
- spuit met gele zuiger en een handmatige beveiliging

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

Het naaldbeveiligingssysteem van Arixtra voorgevulde spuiten is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2002
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 2,5 mg natriumfondaparinux.

Hulpstof(fen) met bekend effect: bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij volwassenen die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan aan de onderste ledematen zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij volwassenen die abdominale chirurgie ondergaan en die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale chirurgie wegens een maligniteit ondergaan (zie rubriek 5.1).

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij volwassen medische patiënten bij wie een hoog risico op VTE verwacht kan worden en die geïmmobiliseerd zijn vanwege een acute ziekte zoals hartinsufficiëntie en/of acute ademhalingsstoornissen, en/of acute infectieuze of inflammatoire ziekte.

Behandeling van instabiele angina of non-ST-segment elevatie myocardinfarct (IA/NSTEMI) bij volwassenen voor wie een urgente (< 120 minuten) invasieve behandeling (percutane coronaire interventie, PCI) niet is geïndiceerd (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Behandeling van ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) bij volwassenen die worden behandeld met trombolitica of die aanvankelijk geen andere vorm van reperfusetherapie krijgen.

Behandeling van volwassenen met acute symptomatische spontane oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen zonder bijkomende diep-veneuze trombose (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep of abdominale chirurgie ondergaan

De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags postoperatief toegediend via subcutane injectie.

De eerste dosis dient zes uur na het sluiten van de wond te worden toegediend, mits hemostase is bereikt.

De behandeling dient te worden voortgezet totdat het risico op veneuze trombo-embolie verminderd is (doorgaans totdat de patiënt ambulant is), maar ten minste vijf tot negen dagen na de chirurgische ingreep.

Uit ervaring is gebleken dat bij patiënten die een ingreep voor een heupfractuur ondergaan, het risico op VTE langer dan negen dagen na de operatie blijft bestaan. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om de behandeling met fondaparinux te verlengen met een extra periode van 24 dagen (zie rubriek 5.1).

Medische patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties gebaseerd op een individuele risicobeoordeling

De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags toegediend via subcutane injectie. De behandelingsduur van zes tot veertien dagen is klinisch bestudeerd bij medische patiënten (zie rubriek 5.1).

Behandeling van instabiele angina/non-ST-segment elevatie myocardinfarct (IA/NSTEMI)

De aanbevolen dosering fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags toegediend door middel van subcutane injectie. De behandeling dient zo spoedig mogelijk na diagnosestelling gestart te worden en dient voortgezet te worden gedurende maximaal acht dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis, indien dat eerder is.

Indien een patiënt percutane coronaire interventie (PCI) moet ondergaan, dient ongefractioneerde heparine (OFH) volgens de standaardrichtlijnen toegediend te worden tijdens PCI. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het mogelijke risico van de patiënt op bloedingen; dit is inclusief de tijd die is verstreken sinds de laatste dosis fondaparinux (zie rubriek 4.4). Het tijdstip waarop subcutaan fondaparinux opnieuw wordt gestart na verwijdering van de katheterschacht moet gebaseerd zijn op klinische ervaring. Tijdens het pivotal klinische onderzoek naar IA/NSTEMI werd niet eerder opnieuw begonnen met de behandeling met fondaparinux dan twee uur na verwijdering van de katheterschacht.

Behandeling van ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI)

De aanbevolen dosering fondaparinux is eenmaal daags 2,5 mg. De eerste dosering fondaparinux wordt intraveneus toegediend en vervolgdoseringen worden door middel van subcutane injecties toegediend. De behandeling dient zo spoedig mogelijk na diagnosestelling gestart te worden en dient voortgezet te worden gedurende maximaal acht dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis, indien dat eerder is.

Indien een patiënt een niet-primaire PCI dient te ondergaan, dient ongefractioneerde heparine (OFH) volgens de standaardrichtlijnen toegediend te worden tijdens de PCI. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico van de patiënt op bloedingen; dit is inclusief de tijd die is verstreken sinds de laatste dosis fondaparinux (zie rubriek 4.4). Het tijdstip waarop subcutaan fondaparinux opnieuw wordt gestart na verwijdering van de katheterschacht moet gebaseerd zijn op klinische ervaring. Tijdens het pivotal klinische onderzoek naar STEMI werd niet eerder opnieuw met fondaparinux begonnen dan drie uur na verwijdering van de katheterschacht.

- *Patiënten die een coronaire bypasstransplantatie (CABG) moeten ondergaan*

Bij STEMI of IA/NSTEMI patiënten die een coronaire bypasstransplantatie (CABG) moeten ondergaan dient fondaparinux, indien mogelijk, niet gedurende de 24 uur voor de operatie te worden gegeven; 48 uur na de operatie kan weer worden begonnen met de toediening van fondaparinux.

Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose

De aanbevolen dosis fondaparinux is eenmaal daags 2,5 mg toegediend via subcutane injectie. Patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met fondaparinux 2,5 mg moeten acute, symptomatische, geïsoleerde spontane oppervlakkige veneuze trombose hebben aan de onderste ledematen van ten minste 5 cm lang, onderbouwd met ultrasonografische testresultaten of andere objectieve testmethoden. De behandeling moet zo snel mogelijk worden gestart nadat de diagnose is gesteld en nadat een bijkomende DVT of oppervlakkige veneuze trombose binnen 3 cm van de

saphenofemorale verbinding is uitgesloten. De behandeling moet ten minste 30 dagen worden voortgezet tot maximaal 45 dagen bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er wordt aanbevolen dat patiënten zichzelf het middel toedienen als zij dit willen en hiertoe in staat zijn. Artsen moeten duidelijke instructies geven voor zelfinjectie.

- *Patiënten die een operatie of een andere invasieve ingreep moeten ondergaan*

Patiënten met oppervlakkige veneuze trombose die een operatie of een andere invasieve ingreep zullen ondergaan, moeten, indien mogelijk, geen fondaparinux krijgen in de 24 uur voor de ingreep. De behandeling met fondaparinux kan weer worden gestart ten minste 6 uur postoperatief, op voorwaarde dat hemostase is bereikt.

Speciale populaties

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) na een operatie

Bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, dient het tijdstip van de eerste injectie van fondaparinux strikt in acht genomen te worden bij patiënten ≥ 75 jaar en/of met een lichaamsgewicht < 50 kg en/of met een nierinsufficiëntie met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min.

De eerste toediening van fondaparinux mag niet eerder dan zes uur na het sluiten van de wond worden gegeven. De injectie dient niet te worden toegediend voordat hemostase is bereikt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

- *Profylaxe van VTE* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosis dient tot 1,5 mg per dag te worden gereduceerd bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Een dosisreductie is niet vereist bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 50 ml/min).
- *Behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). Er is geen dosisverlaging noodzakelijk voor patiënten met een creatinineklaring > 20 ml/min.
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosering moet bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 tot 50 ml/min worden verlaagd tot 1,5 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 50 ml/min). De veiligheid en de werkzaamheid van 1,5 mg zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

- *Preventie van VTE en behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend omdat deze groep patiënten niet is onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* – De veiligheid en werkzaamheid van fondaparinux bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet bestudeerd, vandaar dat fondaparinux niet wordt aanbevolen voor deze groep patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten - Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Laag lichaamsgewicht

- *Preventie van VTE en behandeling van UA/NSTEMI en STEMI* – Patiënten die minder dan 50 kg wegen hebben een verhoogd risico op bloedingen. De uitscheiding van fondaparinux neemt

af met het gewicht. Bij deze patiënten moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* – De veiligheid en werkzaamheid van fondaparinux bij patiënten die minder dan 50 kg wegen is niet bestudeerd, vandaar dat fondaparinux niet wordt aanbevolen voor deze groep patiënten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

- *Subcutane toediening*
Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.
- *Intraveneuze toediening (de eerste dosering, alleen bij patiënten met STEMI)*
Intraveneuze toediening dient via een bestaande intraveneuze lijn te gebeuren, direct of in een kleine hoeveelheid (25 of 50 ml) 0,9 % zoutoplossing in een mini-infuuszak. Om te voorkomen dat geneesmiddel verloren gaat bij het gebruik van de voorgevulde spuit dient de luchtbel niet voor injecteren uit de spuit verwijderd te worden. De intraveneuze lijnen dienen na de injectie goed te worden doorgespoeld met een zoutoplossing om er zeker van te zijn dat de totale hoeveelheid geneesmiddel is toegediend. Als fondaparinux via een mini-infuuszak wordt toegediend, dient het infuus te worden toegediend gedurende één of twee minuten.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- actieve klinisch significante bloeding
- acute bacteriële endocarditis
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 20 ml/min

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux mag niet intramusculair worden toegediend.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. aantal plaatjes < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Voor de preventie van VTE - Geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptor antagonisten, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie in rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfinpyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Voor de behandeling van IA/NSTEMI en STEMI - Fondaparinux moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die het risico op bloeding vergroten (zoals GPIIb/IIIa remmers of trombolitica).

Voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose - Fondaparinux moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met andere geneesmiddelen die het risico op een bloeding verhogen.

PCI en het risico op een stolsel in de geleidekatheter

Bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergaan, wordt het gebruik van fondaparinux voor en tijdens PCI niet aanbevolen. Bij IA/NSTEMI-patiënten met een levensbedreigende conditie bij wie een urgente revascularisatie vereist is, wordt het gebruik van fondaparinux vóór en tijdens PCI eveneens niet aanbevolen. Het gaat hierbij om patiënten met een refractaire of recidief angina in combinatie met dynamische ST-afwijking, hartfalen, levensbedreigende aritmieën of hemodynamische instabiliteit.

Bij IA/NSTEMI- en STEMI-patiënten die een niet-primaire PCI ondergaan, wordt het gebruik van fondaparinux als enig antistollingsmiddel niet aanbevolen vanwege een toegenomen risico op een trombus in de geleidedraad (zie rubriek 5.1, klinische onderzoeken). Vandaar dat adjunctief ongefractioneerde heparine gebruikt dient te worden tijdens de niet-primaire PCI, volgens de standaardrichtlijnen (zie rubriek 4.2, dosering).

Patiënten met oppervlakkige veneuze trombose

Voordat met de behandeling met fondaparinux begonnen mag worden moet de aanwezigheid van oppervlakkige veneuze trombose meer dan 3 cm verwijderd van de saphenafemorale verbinding worden bevestigd en een bijkomende DVT moet worden uitgesloten via compressie-echo of objectieve methoden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux 2,5 mg bij patiënten met oppervlakkige veneuze trombose met bijkomende DVT of met oppervlakkige veneuze trombose binnen 3 cm van de saphenofemorale verbinding (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van fondaparinux 2,5 mg is niet beoordeeld voor de volgende groepen: patiënten met oppervlakkige veneuze trombose na sclerotherapie of als gevolg van een complicatie van een intraveneuze lijn, patiënten met een geschiedenis van oppervlakkige veneuze trombose binnen de voorafgaande 3 maanden, patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolische ziekte binnen de voorafgaande 6 maanden of patiënten met een actieve vorm van kanker (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Spinale / epidurale anesthesie

Bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan, kan het ontstaan van epidurale of spinale hematomen (hetgeen kan leiden tot langdurige of permanente verlamming) niet worden uitgesloten bij het gelijktijdig gebruik van fondaparinux en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctie. De kans op deze zeldzame complicaties kan groter zijn bij het gebruik van postoperatieve epidurale verblijfskatheters of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

- *Preventie van VTE en behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - Patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg hebben een verhoogd bloedingsrisico. De uitscheiding van fondaparinux neemt af met het gewicht. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg. Vandaar dat fondaparinux voor deze patiënten niet wordt aanbevolen voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Fondaparinux wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden.

- *Profylaxe van VTE* – Patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min hebben een verhoogd risico op bloedingen en VTE en dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2). Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar van patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min.
- *Behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - Voor de behandeling van IA/NSTEMI en STEMI zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 30 ml/min. Daarom dient de arts te bepalen of het voordeel van een behandeling opweegt tegen het risico (zie rubrieken 4.2 en 4.3).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosering moet bij patiënten met een creatinineklaring variërend van 20 tot 50 ml/min worden verlaagd tot 1,5 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van 1,5 mg zijn niet beoordeeld.

Ernstige leverinsufficiëntie

- *Preventie van VTE en behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - Het is niet nodig om de dosering van fondaparinux aan te passen. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege een hoger risico op bloedingen door deficiëntie in bloedstollingsfactoren bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- *Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose* - Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Vandaar dat fondaparinux bij deze patiënten niet wordt aanbevolen voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Fondaparinux moet met zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van Heparine Geïnduceerde Trombocytopenie (HIT). De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet uitdrukkelijk bestudeerd bij patiënten met HIT type II. Fondaparinux bindt zich niet aan bloedplaatjes factor 4 en vertoont gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met HIT type II. Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Latexallergie

Het harde beschermkapje van de naald van de voorgevulde spuit bevat gedroogd natuurlijk latexrubber. Bij personen die gevoelig zijn voor latex kan dit allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia (warfarine), plaatjesremmers (acetylsalicylzuur), NSAIDs (piroxicam) en digoxine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van fondaparinux. De fondaparinuxdosis (10 mg) die is gebruikt in de interactiestudies was hoger dan de aanbevolen dosis voor de huidige indicaties. Fondaparinux had geen invloed op de INR van warfarine, noch op de bloedingstijd tijdens behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

Vervolgtherapie met een ander anticoagulans

Als een vervolgtherapie dient te worden gestart met heparine of LMWH, dan dient de eerste injectie in het algemeen één dag na de laatste fondaparinuxinjectie te worden toegediend.

Als vervolgbehandeling met een vitamine-K-antagonist nodig is, dan dient de behandeling met fondaparinux te worden voortgezet totdat de gewenste INR-waarde is bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fondaparinux op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies laten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen met fondaparinux zijn bloedingscomplicaties (verschillende lokaties, waaronder zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen) en anemie. Bij patiënten met een toegenomen risico op een bloeding moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van fondaparinux is geëvalueerd bij:

- 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patiënten die werden behandeld voor UA of NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patiënten die werden behandeld voor STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patiënten die werden behandeld voor veneuze trombo-embolie en die werden behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml en Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Deze bijwerkingen moeten in de chirurgische of medische context van de indicaties worden geïnterpreteerd. Het bijwerkingenprofiel dat wordt gemeld in het ACS-programma komt overeen met de bijwerkingen die zijn vastgesteld voor geneesmiddelen voor VTE-profylaxe.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			postoperatieve wondinfectie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	anaemie, post-operatieve bloeding, utero-vaginale bloeding*, hemoptoë, hematurie, hematoom, tandvleesbloeding, purpura, epistaxis, gastrointestinale bloeding, hemartrose*, oogbloeding*, blauwe plek*	thrombocytopenie, thrombocytemie, abnormale bloedplaatjes, stollingsstoornis	retroperitoneale bloeding*, hepatische, intracraniale/ intracerebrale bloeding*
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			allergische reactie (waaronder zeer zeldzame meldingen van angio-oedeem, anafylactoïde/ anafylactische reacties)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			hypokaliëmie, gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ^{1*}
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>		hoofdpijn	angst, verwardheid, duizeligheid, slaperigheid, vertigo
<i>Bloedvataandoeningen</i>			hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		dyspneu	hoesten
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>		misselijkheid, braken	buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		abnormale leverfunctietesten, verhoogde leverenzymen	bilirubinemie

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Huid- en onderhuidaandoeningen		erythemateuze rash, pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		oedeem, perifeer oedeem, pijn, koorts, pijn op de borst, secretie uit de wond	reactie op de plaats van de injectie, pijn in het been, vermoeidheid, blozen, syncope, warmteopwellingen, genitaal oedeem

⁽¹⁾ Npn betekent niet-eiwitgebonden stikstof, zoals ureum, urinezuur, aminozuur, etc.

* Geneesmiddelbijwerkingen traden op bij de hogere doses 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml en 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Bloeding was een vaak gerapporteerde bijwerking bij patiënten met IA/NSTEMI en STEMI. De incidentie van als belangrijk beoordeelde ernstige bloedingen was 2,1 % (fondaparinux) versus 4,1 % (enoxaparine) tot en met dag negen in de fase III IA/NSTEMI-studie. De incidentie van als ernstig beoordeelde hemorragie volgens gemodificeerde TIMI-criteria bedroeg 1,1 % (fondaparinux) versus 1,4 % (controle ongefractioneerde heparine/placebo) tot en met dag negen in de fase III STEMI-studie. Tijdens het fase III IA/NSTEMI-onderzoek waren de meest voorkomende niet-bloedingsbijwerkingen (gerapporteerd bij ten minste 1 % van de patiënten die fondaparinux kregen) hoofdpijn, pijn op de borst en atriumfibrilleren.

Tijdens het fase III-onderzoek onder STEMI-patiënten waren de meest gerapporteerde niet-bloedingsbijwerkingen (gerapporteerd bij ten minste 1 % van de patiënten die fondaparinux kregen) atriumfibrilleren, pyrexie, pijn op de borst, hoofdpijn, ventriculaire tachycardie, braken en hypotensie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.

ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (ATIII)

gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan ATIII potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door ATIII. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de 2,5 mg dosis heeft fondaparinux geen invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/ International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit. Er zijn echter zeldzame spontane meldingen van een aPTT-verlenging zijn ontvangen.

Fondaparinux geeft gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Klinische onderzoeken

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een belangrijke orthopedische chirurgische ingreep ondergingen aan de onderste ledematen en die tot negen dagen werden behandeld:

Het klinische programma van fondaparinux werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux aan te tonen in de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen proximale en distale diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), bij patiënten die een belangrijke orthopedische operatie ondergaan aan de onderste ledematen, zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie. Meer dan 8.000 patiënten (heupfractuur – 1.711, heupprothese – 5.829, ingrijpende knieoperatie – 1.367) zijn bestudeerd in gecontroleerde fase II en III klinische studies. Eenmaal daags 2,5 mg fondaparinuxtherapie, gestart zes tot acht uur postoperatief, werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart twaalf uur voor de operatie, of tweemaal daags 30 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 tot 24 uur na de operatie.

In een gepoolde analyse van deze studies was het aanbevolen doseringsschema van fondaparinux ten opzichte van enoxaparine geassocieerd met een significante reductie (54% [95% B.I., 44%; 63%]) in de incidentie van VTE, geëvalueerd t/m dag elf na de operatie en ongeacht het type van de uitgevoerde operatie. De meerderheid van de eindpuntvoorvallen werd gediagnostiseerd met een vooraf geplande venografie en bestond voornamelijk uit distale DVT, maar ook de incidentie van proximale DVT was significant verminderd. De incidentie van symptomatische VTE, waaronder PE, was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

In studies waarbij fondaparinux werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart twaalf uur voor de operatie, werden ernstige bloedingen gezien bij 2,8 % van de patiënten behandeld met fondaparinux in de aanbevolen dosis, tegen 2,6 % van de patiënten behandeld met enoxaparine.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en die tot 24 dagen werden behandeld na een initiële profylaxe van één week:

In een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie werd fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend gedurende 7 ± 1 dagen aan 737 patiënten die een heupfracturoperatie ondergaan hebben. Na deze periode werden 656 patiënten gerandomiseerd op fondaparinux 2,5 mg, eenmaal per dag of op placebo voor een extra periode van 21 ± 2 dagen. Fondaparinux bewerkstelligde een significante vermindering van de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [3 patiënten (1,4 %) ten opzichte van 77 patiënten (35 %), respectievelijk]. Het grootste deel van deze waargenomen VTE's (70/80) waren venografisch gedetecteerde, niet-symptomatische gevallen van DVT. Fondaparinux bewerkstelligde tevens een significante vermindering van de incidentie van symptomatische VTE's (DVT en/of PE) [1 (0,3 %) t.o.v. 9 (2,7 %), respectievelijk], waaronder twee fatale PE's in de placebo groep. Ernstige bloedingen, alle ter hoogte van de operatiewond en waarvan geen enkele fataal,

werden waargenomen bij 8 patiënten (2,4 %) behandeld met fondaparinux 2,5 mg vergeleken met 2 patiënten (0,6 %) behandeld met placebo.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die abdominale chirurgie ondergingen die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale kankerchirurgie ondergaan:

In een dubbelblinde klinische studie werden 2.927 patiënten gerandomiseerd in een groep die eenmaal daags 2,5 mg fondaparinux kreeg, of die eenmaal daags 5.000 IE dalteparine kreeg, met een pre-operatieve injectie van 2.500 IE en een eerste postoperatieve injectie van 2.500 IE, gedurende 7±2 dagen. De belangrijkste operatieplaatsen waren het colon/rectum, de maag, de lever, cholecystectomie of andere operaties aan de galwegen. Negenenzestig procent van de patiënten onderging een operatie vanwege kanker. Patiënten die urologische (anders dan renale), gynaecologische, laparoscopische of vasculaire operaties ondergingen, werden niet in de studie geïnccludeerd.

In deze studie was de incidentie van totale VTE 4,6% (47/1.027) met fondaparinux, versus 6,1% (62/1.021) met dalteparine: odds ratio reductie [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Het verschil in totale VTE-aantallen tussen de behandelgroepen, dat niet statistisch significant was, werd voornamelijk veroorzaakt door asymptomatische distale DVT. De incidentie van symptomatische DVT was gelijk in de verschillende behandelgroepen: 6 patiënten (0,4%) in de fondaparinuxgroep versus 5 patiënten (0,3%) in de dalteparinegroep. Bij de grote subgroep van patiënten die een operatie ondergingen in verband met een maligniteit (69% van de patiëntenpopulatie), was het VTE-aantal 4,7% in de fondaparinuxgroep versus 7,7% in de dalteparinegroep.

Ernstige bloeding werd gezien bij 3,4% van de patiënten in de fondaparinuxgroep en bij 2,4% in de dalteparinegroep.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij medische patiënten die een hoog risico hebben op trombo-embolische complicaties te wijten aan beperkte mobiliteit tijdens een acute ziekte:

In een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie werden 839 patiënten zes tot veertien dagen behandeld met fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags of met placebo. Deze studie omvatte acuut zieke medische patiënten van 60 jaar of ouder van wie verwacht werd dat ze op zijn minst vier dagen bedlegerig zouden zijn, en die gehospitaliseerd werden voor congestieve hartinsufficiëntie, NYHA klasse III/IV en/of voor acute ademhalingsstoornissen en/of voor acute infectieuze of inflammatoire ziekte. Fondaparinux verminderde significant de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [respectievelijk 18 patiënten (5,6%) vs 34 patiënten (10,5%)]. De meerderheid van de complicaties was asymptomatische distale DVT. Fondaparinux verminderde ook significant de incidentie van de vastgestelde fatale PE's [respectievelijk 0 patiënten (0,0%) vs 5 patiënten (1,2%)]. Ernstige bloedingen werden opgemerkt bij 1 patiënt (0,2%) van elke groep.

Behandeling van instabiele angina of non-ST segment elevatie myocardinfarct (IA/NSTEMI):

OASIS 5 was een dubbelblind, gerandomiseerd, non-inferioriteitsonderzoek met eenmaal daags 2,5 mg fondaparinux subcutaan versus tweemaal daags 1 mg/kg enoxaparine subcutaan onder ongeveer 20.000 patiënten met IA/NSTEMI. Alle patiënten kregen de standaard medische behandeling voor IA/NSTEMI, waarbij 34 % van de patiënten PCI onderging en 9 % CABG. De gemiddelde behandelduur bedroeg 5,5 dagen in de fondaparinuxgroep en 5,2 dagen in de enoxaparinegroep. Wanneer PCI werd uitgevoerd, kregen patiënten als toegevoegde behandeling intraveneus fondaparinux (fondaparinuxpatiënten) of op het gewicht aangepaste intraveneuze ongefractioneerde heparine (enoxaparinepatiënten). Deze toegevoegde behandeling was afhankelijk van het tijdstip van toediening van de laatste subcutane dosering en het geplande gebruik van GP IIb/IIIa-remmer. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 67 jaar en ongeveer 60% was ten minste 65 jaar oud. Ongeveer 40% en 17% van de patiënten had een licht (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min) respectievelijk matig (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) verminderde nierfunctie.

Het primaire bepalende eindpunt was een samenstelling van overlijden, myocardinfarct (MI) en refractaire ischemie (RI) binnen negen dagen na randomisatie. Van de patiënten in de fondaparinuxgroep ondervond 5,8 % een bijwerking op of vóór dag negen vergeleken met 5,7 % van

de met enoxaparine behandelde patiënten (risicoratio 1,01, 95% BI, 0,90; 1,13, eenzijdige non-inferioriteits-p-waarde = 0,003).

Tot dag 30 reduceerde fondaparinux de incidentie van mortaliteit ten door welke oorzaak dan ook aanzienlijk, van 3,5% op enoxaparine tot 2,9% (risicoratio 0,83, 95% BI, 0,71; 0,97, $p=0,02$). Er was geen statistisch significant verschil tussen fondaparinux en enoxaparine met betrekking tot de incidentie van MI en RI.

Op dag negen bedroeg de incidentie van ernstige bloedingen bij fondaparinux en enoxaparine respectievelijk 2,1% en 4,1% (risicoratio 0,52, 95% BI, 0,44;0,61, $p<0,001$).

De bevindingen aangaande werkzaamheid en de resultaten met betrekking tot ernstige bloedingen waren consistent bij de van tevoren gedefinieerde subgroepen, zoals ouderen, patiënten met een verminderde nierfunctie, gelijktijdig gebruik van antistollingsmedicatie (aspirine, thienopyridines of GP IIb/IIIa remmers).

In de subgroep van patiënten die een PCI ondergingen en die behandeld werden met fondaparinux of enoxaparine, overleden er of ondervonden zij MI of RI bij respectievelijk 8,8% en 8,2% van de patiënten binnen negen dagen na randomisatie (risicoratio 1,08, 95% BI, 0,92; 1,27). In deze subgroep bedroeg de incidentie van ernstige bloedingen na fondaparinux en enoxaparine op dag 9 respectievelijk 2,2% en 5,0% (risicoratio 0,43, 95% BI, 0,33; 0,57). Bij personen die een PCI ondergingen was de incidentie van een aangetoonde trombus in de geleidedraad respectievelijk 1,0% vs. 0,3% bij de met fondaparinux vs. de met enoxaparine behandelde personen.

Behandeling van instabiele angina (IA) of niet-ST-segment elevatie myocardinfarct (NSTEMI) bij patiënten die vervolgens PCI ondergingen met adjunctieve ongefractioneerde heparine

In een onderzoek met 3.235 hoog-risico IA/NSTEMI-patiënten die een angiografie moesten ondergaan en die werden behandeld met open-label fondaparinux (OASIS 8/FUTURA), kregen de 2.026 patiënten die geïndiceerd waren voor PCI een of twee dubbelblinde doseringsschema's adjunctieve ongefractioneerde heparine. Alle deelnemende patiënten kregen eenmaal daags subcutaan 2,5 mg fondaparinux gedurende maximaal 8 dagen, of totdat zij uit het ziekenhuis werden ontslagen. De gerandomiseerde patiënten kregen ofwel een behandelingschema met "lage dosering" ongefractioneerd heparine (50 E/kg, ongeacht het geplande GPIIb/IIIa-gebruik; niet ACT bepaald) of het behandelingschema met de "standaarddosering" ongefractioneerde heparine (geen GPIIb/IIIa-gebruik: 85 E/kg, ACT-bepaald; gepland GPIIb/IIIa-gebruik: 60 E/kg, ACT-bepaald) onmiddellijk voordat de PCI werd gestart.

De baseline kenmerken en de duur van de behandeling met fondaparinux waren vergelijkbaar in de beide ongefractioneerde heparinegroepen. Bij patiënten die de 'standaarddosering ongefractioneerde heparine' of de 'lage dosering ongefractioneerde heparine' zouden krijgen, bedroeg de mediane dosering ongefractioneerde heparine respectievelijk 85 E/kg en 50 E/kg.

De primaire uitkomst was een composiet van een peri-PCI (gedefinieerd als tijd van randomisatie tot maximaal 48 uur post-PCI) beoordeelde ernstige of minder ernstige bloeding, of ernstige vasculaire complicaties op de toegangsplaats.

Uitkomsten	Incidentie		Odds Ratio ¹ (95% BI)	p-waarde
	Lage dosering OFH N = 1.024	Standaard dosering OFH N = 1.002		
Primair Ernstige of minder ernstige peri-PCI bloeding, of ernstige vasculaire complicaties op de toegangsplaats	4,7%	5,8%	0,80 (0,54, 1,19)	0,267
Secondair Ernstige peri-PCI bloeding	1,4%	1,2%	1,14 (0,53, 2,49)	0,734
minder ernstige peri-PCI bloeding	0,7%	1,7%	0,40 (0,16, 0,97)	0,042
Ernstige vasculaire complicaties op de toegangsplaats	3,2%	4,3%	0,74 (0,47, 1,18)	0,207
Ernstige peri-PCI bloeding of overlijden, MI of TVR op dag 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0, 2,28)	0,051
Overlijden, MI of TVR op dag 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98, 2,53)	0,059

1: Odds ratio: lage dosering/standaard dosering

Nota bene: MI – myocardinfarct. TVR - target vessel revascularization (revascularisatie van het doelbloedvat)

Het incidentiepercentage van cathetertrombus bedroeg respectievelijk 0,1% (1/1.002) en 0,5% (5/1.024) bij patiënten die de "standaarddosering" en de "lage dosering" ongefractioneerde heparine kregen tijdens PCI.

Vier (0,3%) niet-gerandomiseerde patiënten kregen een trombus in de diagnosecatheter tijdens coronair angiografie. Bij twaalf (0,37%) patiënten ontwikkelde zich een trombus in de arteriële sheath; bij zeven patiënten trad dit op tijdens angiografie en bij vijf patiënten tijdens PCI.

Behandeling van ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI):

OASIS 6 was een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van 2,5 mg fondaparinux eenmaal daags werd vergeleken met de gebruikelijke behandeling (placebo 47 %) of ongefractioneerde heparine (53 %) onder ongeveer 12.000 patiënten met STEMI. Alle patiënten kregen de standaardbehandeling voor STEMI, inclusief primaire PCI (31 %), trombolytica (45 %) of geen reperfusie (24 %). Van de patiënten behandeld met een trombolyticum werd 84 % behandeld met een niet-fibrinespecifiek middel, hoofdzakelijk streptokinase. De gemiddelde behandelingsduur was 6,2 dagen op fondaparinux. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 61 jaar en ongeveer 40 % van de patiënten was ten minste 65 jaar oud. Ongeveer 40 % en 14 % van de patiënten had een licht (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min) respectievelijk matig (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) verminderde nierfunctie.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van overlijden en opnieuw optredend MI (re-MI) binnen 30 dagen na randomisatie. Fondaparinux verminderde de incidentie van overlijden/re-MI significant tot dag 30 van 11,1 % voor de controlegroep tot 9,7 % (risicoratio 0,86, 95 % BI, 0,77; 0,96, $p=0,008$). In van te voren gedefinieerde groepen waarin fondaparinux en placebo met elkaar vergeleken werden (patiënten respectievelijk behandeld met niet-fibrinespecifiek middel (77,3 %), geen reperfusie (22 %), fibrinespecifiek middel (0,3 %), primaire PCI (0,4 %)) was de incidentie van overlijden/re-MI op dag 30 significant verlaagd van 14,0 % op placebo tot 11,3 % (risicoratio 0,80, 95 % BI, 0,69; 0,93, $p=0,003$).

In van te voren gedefinieerde groepen waarin fondaparinux en ongefractioneerde heparine (OFH) met elkaar werden vergeleken (patiënten behandeld met primaire PCI (58,5 %), een fibrinespecifiek middel (13 %), een niet-fibrinespecifiek middel (2,6 %) en zonder reperfusie (25,9 %)) waren de effecten van fondaparinux en OFH op de incidentie van overlijden/re-MI op dag 30 niet statistisch verschillend: respectievelijk 8,3 % versus 8,7 % (risicoratio 0,94, 95 % BI, 0,79; 1,11 $p=0,460$). Hoewel in deze groep, de subgroep die trombolyse ondergaat of zonder reperfusie (met andere woorden patiënten die

geen primaire PCI ondergaan), de incidentie van overlijden/re-MI op dag 30 significant lager was van 14,3 % met OFH tot 11,5 % met fondaparinux (risicoratio 0,79, 95 % BI, 0,64; 0,98, $p=0,03$)

Tot dag 30 verminderde fondaparinux ook het voorkomen van mortaliteit door welke oorzaak dan ook aanzienlijk tot dag 30 van 8,9 % in de controlegroep tot 7,8 % (risicoratio 0,87, 95 % BI, 0,77; 0,98, $p=0,02$).

Het verschil in mortaliteit was statisch significant in stratum 1 (placebo-groep) maar niet in stratum 2 (OFH-groep). Het voordeel met betrekking tot de mortaliteit bleef gehandhaafd tot het eind van de follow-up op dag 180.

Bij patiënten die gerevasculariseerd werden met een tromboliticum, reduceerde fondaparinux significant de incidentie van overlijden/re-MI tot dag 30 van 13,6 % voor de controlegroep tot 10,9 % (risicoratio 0,79, 95 % BI, 0,68;0,93, $p=0,003$). Bij patiënten die in eerste instantie geen reperfusie hebben ondergaan, reduceerde fondaparinux significant de incidentie van overlijden/re-MI tot dag 30 van 15 % voor de controlegroep tot 12,1 % (risicoratio 0,79, 95 % BI, 0,65;0,97, $p=0,023$). Bij patiënten die met primare PCI werden behandeld waren de effecten van fondaparinux en de controle van de incidentie van overlijden/re-MI tot dag 30 niet statistisch significant verschillend: respectievelijk 6,0 % versus 4,8 % (risicoratio 1,26, 95 % BI 0,96; 1,66).

Tot dag negen trad er bij 1,1 % van de patiënten behandeld met fondaparinux en 1,4 % van de patiënten uit de controlegroep een ernstige hemorragie op. Bij patiënten die een tromboliticum kregen, trad bij 1,3 % van de fondaparinuxpatiënten en bij 2,0 % van de patiënten uit de controlegroep ernstige hemorragie op. Bij patiënten die in eerste instantie geen reperfusie ondergingen was de incidentie van ernstige hemorragie 1,2 % in de fondaparinux versus 1,5 % in de controlegroep. Voor patiënten die primaire PCI ondergingen was de incidentie van ernstige hemorragie 1,0 % in fondaparinux en 0,4 % in de controlegroep.

Bij patiënten die een primaire PCI ondergaan was de incidentie van een aangetoonde geleidedraad-trombus respectievelijk 1,2% bij de met fondaparinux behandelde patiënten versus 0% bij de controlegroep.

De bevindingen aangaande werkzaamheid en resultaten met betrekking tot ernstige bloedingen waren consistent bij de van tevoren gedefinieerde subgroepen, zoals ouderen, patiënten met een verminderde nierfunctie, aard van de gelijktijdig gebruikte antistollingsmedicatie (aspirine, thienopyridines).

Behandeling van patiënten met acute symptomatische spontane oppervlakkige veneuze trombose zonder bijkomende diep-veneuze trombose (DVT)

Een gerandomiseerd, dubbelblinde klinisch onderzoek (CALISTO), omvatte 3.002 patiënten met acute symptomatische geïsoleerde, spontane oppervlakkige veneuze trombose van de onderste ledematen van ten minste 5 cm lang die waren bevestigd via compressie ultrasonografie. Patiënten werden niet geïncludeerd als ze bijkomende DVT hadden of oppervlakkige veneuze trombose binnen 3 cm van de saphenofemorale verbinding. Patiënten werden van deelname uitgesloten als ze ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring < 30 ml/min), een laag lichaamsgewicht (< 50 kg), een actieve vorm van kanker, symptomatische PE of een recente DVT/PE (< 6 maanden) in de voorgeschiedenis hadden, of oppervlakkige veneuze trombose (< 90 dagen), oppervlakkige veneuze trombose geassocieerd met sclerotherapie of een complicatie van een IV-lijn hadden, of als ze een hoog risico op een bloeding hadden.

Patiënten kregen fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags of placebo gedurende 45 dagen naast het gebruik van steunkousen, analgetica en/of plaatselijke NSAID anti-inflammatoire geneesmiddelen. Follow-up duurde tot dag 77. De studiepopulatie bestond voor 64% uit vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar, 4,4% had een creatinineklaring van < 50 ml/min.

De primaire uitkomsten van de werkzaamheid, een samenstelling van symptomatische PE, symptomatische DVT, symptomatische oppervlakkige veneuze trombose-extensie, opnieuw optreden van symptomatische oppervlakkige veneuze trombose of overlijden tot dag 47, waren significant verlaagd van 5,9% bij placebopatiënten naar 0,9% bij patiënten die fondaparinux 2,5 mg kregen

(relatieve risicoreductie: 85,2%; 95% BI, 73,7% tot 91,7% [$p < 0,001$]). De incidentie van elke trombo-embolische component van de primaire uitkomsten was eveneens significant verlaagd bij patiënten die fondaparinux kregen: symptomatische PE [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p = 0,031$)], symptomatische DVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); relatieve risicoreductie 83,4% ($p < 0,001$)], symptomatische oppervlakkige veneuze trombose-extensie [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relatieve risicoreductie 92,2% ($p < 0,001$)], opnieuw optreden van symptomatische oppervlakkige veneuze trombose [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relatieve risicoreductie 79,2% ($p < 0,001$)].

De mortaliteitscijfers waren laag en vergelijkbaar tussen de behandelgroepen met 2 (0,1%) gevallen van overlijden in de fondaparinuxgroep versus 1 (0,1%) geval van overlijden in de placebogroep.

De werkzaamheid werd gehandhaafd tot dag 77 en was consistent over alle vooraf gedefinieerde subgroepen, inclusief de patiënten met spataderen en patiënten met oppervlakkige veneuze trombose onder de knie.

Een ernstige bloeding tijdens de behandeling kwam voor bij 1 (0,1%) van de fondaparinuxpatiënten en bij 1 (0,1%) van de placebopatiënten. Klinisch relevante niet-ernstige bloeding kwam voor bij 5 (0,3%) van de fondaparinuxpatiënten en bij 8 (0,5%) van de placebopatiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100 %). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) twee uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde C_{\max} -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse subcutane toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na drie tot vier dagen met een 1,3-voudige toename in C_{\max} en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) en C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinuxplasmaconcentraties als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombine-eiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6 % tot 97,0 % in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan ATIII, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Biotransformatie

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77 % uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten - Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie voor de preventie van VTE of voor de behandeling van oppervlakkige veneuze trombose of acuut coronairsyndroom (ACS).

Oudere patiënten - De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedisch-chirurgische ingreep ondergingen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar.

Nierinsufficiëntie - Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld twee keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer vijf keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Geslacht - Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras - Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Lichaamsgewicht - De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9 % toename per 10 kg).

Leverinsufficiëntie - Na een enkele, subcutane dosis fondaparinux bij personen met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh categorie B), waren de totale (zowel gebonden als ongebonden) C_{max} en AUC verlaagd met respectievelijk 22 % en 39 % vergeleken met personen met een normale leverfunctie. De lage plasmaconcentraties fondaparinux werden veroorzaakt door een afgenomen binding aan ATIII secundair aan de verlaagde ATIII plasmaconcentraties bij personen met een leverinsufficiëntie en daarom resulterend in een toegenomen renale klaring van fondaparinux. Als gevolg hiervan is de verwachting dat de ongebonden fondaparinuxconcentraties onveranderd zullen zijn bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Vandaar dat op basis van de farmacokinetiek geen dosisaanpassing nodig is.

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van toxiciteitseffecten op reproductie, vanwege een beperkte blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Indien natriumfondaparinux wordt toegevoegd aan een mini-infuuszak met een 0,9 % zoutoplossing, dient de ontstane oplossing bij voorkeur direct via een infuus toegediend te worden. Deze oplossing kan echter gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en een bromobutyl of chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Arixtra is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten. Er zijn twee verschillende soorten spuiten:

- spuit met een blauwe zuiger en een automatische beveiliging
- spuit met een blauwe zuiger en een handmatige beveiliging

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit. Intraveneuze toediening dient via een bestaande intraveneuze lijn te gebeuren, direct of door middel van een kleine hoeveelheid (25 of 50 ml) 0,9 % zoutoplossing in een mini-infuuszak.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening via een subcutane injectie zijn opgenomen in de bijsluiter.

Het naaldbeveiligingssysteem van Arixtra voorgevulde spuiten is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2002
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arixtra 5 mg/0,4 ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 5 mg natriumfondaparinux in 0,4 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen) met bekend effect: bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassenen met acute diep veneuze trombose (DVT) en behandeling van acute longembolie (PE), behalve bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten die een trombolysen of een pulmonaire embolectomie moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van fondaparinux is 7,5 mg (patiënten met lichaamsgewicht ≥ 50 , ≤ 100 kg) toegediend eenmaal per dag via subcutane injectie. Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg, is de aanbevolen dosis 5 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg, is de aanbevolen dosis 10 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens vijf dagen en tot er een adequate orale anticoagulatietherapie is ingesteld (INR (International Normalized Ratio) 2 tot 3). Er dient zo snel mogelijk een gelijktijdige orale anticoagulatietherapie te worden opgestart, gewoonlijk binnen de 72 uur. De gemiddelde toedieningsduur in de klinische studies was zeven dagen en de klinische ervaring met behandelingen langer dan tien dagen is beperkt.

Speciale populaties

Oudere patiënten - Er is geen dosisaanpassing vereist. Bij patiënten ≥ 75 jaar, dient fondaparinux met voorzorg te worden gebruikt, aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie - Fondaparinux dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring in de populatie van patiënten met zowel een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Men kan in deze patiëntenpopulatie, na de initiële dagdosis van 10 mg, een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.4).

Fondaparinux dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie - Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend omdat deze groep patiënten niet is onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten - Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- actieve klinisch significante bloeding
- acute bacteriële endocarditis
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met fondaparinux bij hemodynamisch instabiele patiënten en geen ervaring bij patiënten die een trombolyse, een embolectomie of een plaatsing van een vena cava filter moeten ondergaan.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. aantal plaatjes < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Zoals voor de andere anticoagulantia, moet fondaparinux met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die recent (< 3 dagen) een chirurgische ingreep hebben ondergaan en slechts wanneer chirurgische hemostase bewerkstelligd is.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien tijdens de behandeling van VTE (veneuze trombo-embolie) gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfipyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / epidurale anesthesie

Bij patiënten die fondaparinux krijgen voor de behandeling van VTE eerder dan voor profylaxe, mag er geen spinale/epidurale anesthesie toegepast worden in geval van chirurgische procedures.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE en < 65 jaar, tussen 65 en 75 jaar en > 75 jaar oud, was respectievelijk 3,0 %, 4,5 % en 6,5 %. De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,5 %, 3,6 % en 8,3 %, terwijl de frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE respectievelijk 5,5 %, 3,6 % en 7,4 % waren. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

De klinische ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg is beperkt. Fondaparinux, gedoseerd op 5 mg per dag, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het risico op bloedingen stijgt met een verminderende nierfunctie. Het is bekend dat fondaparinux vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE met een normale nierfunctie, met een weinig, matig en ernstig verminderde nierfunctie, waren respectievelijk 3,0 % (34/1.132), 4,4 % (32/733) en 6,6 % (21/318) en 14,5 % (8/55). De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) en 11,1 % (2/18). De frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE waren respectievelijk 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,16 % (18/162) en 10,7 % (3/28).

Fondaparinux is gecontraïndiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan degene die geëvalueerd werd tijdens klinisch onderzoek (gemiddeld zeven dagen) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er is geen ervaring met de populatie van patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierfunctievermindering (creatinineklaring 30-50 ml/min). Fondaparinux moet met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt worden. Na de initiële dagdosis van 10 mg, kan men een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gebruik van fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden overwogen omwille van een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een tekort aan stollingsfactoren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Fondaparinux moet met zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van Heparine Geïnduceerde Trombotycopenie (HIT). De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet bestudeerd bij patiënten met HIT Type II. Fondaparinux bindt zich niet aan bloedplaatjes factor 4 en vertoont gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met HIT type II. Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Latexallergie

Het harde beschermkapje van de naald van de voorgevulde spuit bevat gedroogd natuurlijk latexrubber. Bij personen die gevoelig zijn voor latex kan dit allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

In de klinische studies uitgevoerd met fondaparinux, vertoonden de orale anticoagulantia (warfarine) geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux; bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

De plaatjesaggregatieremmers (acetylsalicylzuur), de NSAIDs (piroxicam) en digoxine vertoonden geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de bloedingstijd tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens bekend over blootstelling van zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fondaparinux op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies laten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen met fondaparinux zijn bloedingscomplicaties (verschillende lokaties, waaronder zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen). Bij patiënten met een toegenomen risico op een bloeding moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van fondaparinux is geëvalueerd bij:

- 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patiënten die werden behandeld voor UA of NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patiënten die werden behandeld voor STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patiënten die werden behandeld voor veneuze trombo-embolie en die werden behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml en Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Deze bijwerkingen moeten in de chirurgische of medische context van de indicaties worden geïnterpreteerd. Het bijwerkingenprofiel dat wordt gemeld in het ACS-programma komt overeen met de bijwerkingen die zijn vastgesteld voor geneesmiddelen voor VTE-profylaxe.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			postoperatieve wondinfectie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	anaemie, post-operatieve bloeding, utero-vaginale bloeding*, hemoptoë, hematurie, hematoom, tandvlesbloeding, purpura, epistaxis, gastrointestinale bloeding, hemartrose*, oogbloeding*, blauwe plek*	thrombocytopenie, thrombocytemie, abnormale bloedplaatjes, stollingsstoornis	retroperitoneale bloeding*, hepatische, intracraniale/ intracerebrale bloeding*
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			allergische reactie (waaronder zeer zeldzame meldingen van angio-oedeem, anafylactoïde/ anafylactische reacties)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			hypokaliëmie, gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ^{1*}
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>		hoofdpijn	angst, verwardheid, duizeligheid, slaperigheid, vertigo

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Bloedvataandoeningen</i>			hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>		dyspneu	hoesten
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>		misselijkheid, braken	buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		abnormale leverfunctietesten, verhoogde leverenzymen	bilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		erythemateuze rash, pruritus	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>		oedeem, perifeer oedeem, pijn, koorts, pijn op de borst, secretie uit de wond	reactie op de plaats van de injectie, pijn in het been, vermoeidheid, blozen, syncope, warmteopwellingen, genitaal oedeem

⁽¹⁾ Npn betekent niet-eiwitgebonden stikstof, zoals ureum, urinezuur, aminozuur, etc.

* Geneesmiddelbijwerkingen traden op bij de hogere doses 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml en 10 mg/0,8 ml.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of vers plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (antitrombine) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan antitrombine potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door antitrombine. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de doses gebruikt voor de behandeling, heeft fondaparinux geen klinisch relevante invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit. Hoewel zelden spontane meldingen van een aPTT-verlenging zijn ontvangen. Bij hogere doses kunnen lichte veranderingen in de aPTT optreden. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen significante invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

Fondaparinux geeft gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Klinische studies

Het klinisch programma van fondaparinux bij de behandeling van veneuze trombo-embolie werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) aan te tonen. Meer dan 4.874 patiënten werden bestudeerd in de gecontroleerde Fase II en Fase III klinische studies.

Behandeling van diep veneuze trombose

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische DVT, werd fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht >100 kg) SC eenmaal per dag vergeleken met natriumenoxyparine 1 mg/kg SC tweemaal per dag. In totaal werden er 2.192 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens vijf dagen en tot maximaal 26 dagen (gemiddeld zeven dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire criterium voor werkzaamheid was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van enoxaparine (incidentie VTE respectievelijk 3,9 % en 4,1 %).

Grote bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,1 % van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,2 % van de patiënten onder enoxaparine.

Behandeling van longembolie

Een gerandomiseerde, open-label klinische studie werd uitgevoerd bij patiënten met een acute symptomatische PE. De diagnose werd bevestigd met objectieve testen (longscan, pulmonaire angiografie of spiraal CT-scan). Patiënten die een trombolysen, een embolectomie of een vena cava filter nodig hadden, werden uitgesloten. De gerandomiseerde patiënten mochten vooraf behandeld zijn met ongefractioneerde heparine (OFH) tijdens de screening maar patiënten die meer dan 24 uur behandeld waren met therapeutische doses anticoagulantia of met een ongecontroleerde hypertensie, werden uitgesloten. Fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht >100 kg) SC eenmaal per dag werd vergeleken met een IV bolus niet-gefractioneerde heparine (5.000 IE) gevolgd door een continu IV-infuus waarvan de dosis werd aangepast om 1,5-2,5 maal boven de aPTT controlewaarde te blijven. Er werden in totaal 2.184 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot

maximaal 22 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van niet-gefractioneerde heparine (VTE respectievelijk 3,8 % en 5,0 %).

Grote bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,3 % van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,1 % van de patiënten onder niet-gefractioneerde heparine.

Een eerste onderzoek om de dosis en farmacokinetiek vast te stellen van fondaparinux bij kinderen met diepe veneuze trombose

In een open label onderzoek kregen 24 kinderen ($n=10$, leeftijd 1 tot ≤ 5 jaar met een gewicht variërend van 8 tot 20 kg; $n=7$, leeftijd 6 tot ≤ 12 jaar met een gewicht variërend van 17 tot 47 kg en $n=7$, leeftijd 13 tot ≤ 18 jaar met een gewicht variërend van 47 tot 130 kg), die bij het begin van het onderzoek gediagnosticeerd werden met veneuze trombose, fondaparinux toegediend. De meeste patiënten waren van Spaanse afkomst (67%) en 58% was mannelijk. Er werd eenmaal daags subcutaan fondaparinux toegediend in een startdoserings van 0,1 mg/kg en de dosering werd gecorrigeerd om piek-natriumfondaparinuxconcentraties te verkrijgen na 4 uur van 0,5 tot 1 mg/l. De gemiddelde behandelduur in dit onderzoek bedroeg 3,5 dagen. De meeste patiënten (88%) bereikte de beoogde fondaparinuxconcentraties bij 4 uur na de eerste dosis fondaparinux.

Bij twee patiënten zijn tijdens het onderzoek bloedingen gerapporteerd. Een van beide patiënten kreeg een hypertensieve encefalopathie vergezeld van een intracraniale bloeding op dag 5 van de behandeling, wat resulteerde in het staken van de fondaparinux. Er werd bij een andere patiënt een kleinere gastrointestinale bloeding gemeld op dag 5 van de behandeling, wat resulteerde in het tijdelijk staken van de fondaparinux. Er kan geen conclusie worden getrokken omtrent klinische werkzaamheid in dit ongecontroleerde onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van natriumfondaparinux is afgeleid van de fondaparinux plasmaconcentraties bepaald via de anti-factor Xa activiteit. Alleen fondaparinux kan gebruikt worden voor de ijking van de anti-X_a bepaling (de internationale standaarden voor heparine of LMWH zijn niet geschikt voor deze toepassing). Hierdoor zijn de concentraties van fondaparinux uitgedrukt in milligrammen (mg).

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100 %). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) twee uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde C_{\max} -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na drie tot vier dagen met een 1,3-voudige toename in C_{\max} en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) en C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinuxplasmaconcentraties als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Bij de behandeling van DVT en PE waarbij de patiënten fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht 50-100 kg inclusief) en 10 mg (lichaamsgewicht >100 kg) eenmaal

per dag krijgen, bieden de volgens het lichaamsgewicht aangepaste doses een vergelijkbare blootstelling over alle gewichtscategorieën. De berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux bij patiënten met VTE die het voorgestelde dosisschema van fondaparinux eenmaal per dag krijgen, zijn: C_{\max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{\max} (h) - 2,4 (8%) en C_{\min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De bijhorende 5^e en 95^{ste} percentielen zijn respectievelijk, 0,97 and 1,92 voor C_{\max} (mg/l) and 0,24 and 0,95 voor C_{\min} (mg/l).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombine-eiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6 % tot 97,0 % in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan antitrombine, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Biotransformatie

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde, oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten - Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten - De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Nierinsufficiëntie - Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld twee keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer vijf keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Lichaamsgewicht - De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9 % toename per 10 kg).

Geslacht - Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras - Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie - Na een enkele, subcutane dosis fondaparinux bij personen met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh categorie B), waren de totale (zowel gebonden als ongebonden) C_{max} en AUC verlaagd met respectievelijk 22 % en 39 % vergeleken met personen met een normale leverfunctie. De lage plasmaconcentraties fondaparinux werden veroorzaakt door een afgenomen binding aan ATIII secundair aan de verlaagde ATIII plasmaconcentraties bij personen met een leverinsufficiëntie en daarom resulterend in een toegenomen renale klaring van fondaparinux. Als gevolg hiervan is de verwachting dat de ongebonden fondaparinuxconcentraties onveranderd zullen zijn bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Vandaar dat op basis van de farmacokinetiek geen dosisaanpassing nodig is.

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. De toxiciteit bij herhaalde dosering en de reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico aangetoond, maar gaven geen voldoende documentatie voor veiligheidsmarges vanwege een te geringe blootstelling in diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en zijn afgesloten met een chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Arixtra 5 mg/0,4 ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuitjes. Er zijn twee verschillende soorten spuitjes:

- spuit met een oranje zuiger en een automatische beveiliging
- spuit met een oranje zuiger en een handmatige beveiliging

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

Het naaldbeveiligingssysteem van Arixtra voorgevulde spuiten is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2002

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 7,5 mg natriumfondaparinux in 0,6 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen) met bekend effect: bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassenen met acute diep veneuze trombose (DVT) en behandeling van acute longembolie (PE), behalve bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten die een trombolysen of een pulmonaire embolectomie moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van fondaparinux is 7,5 mg (patiënten met lichaamsgewicht ≥ 50 , ≤ 100 kg) toegediend eenmaal per dag via subcutane injectie. Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg, is de aanbevolen dosis 5 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg, is de aanbevolen dosis 10 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens vijf dagen en tot er een adequate orale anticoagulatetherapie is ingesteld (INR (International Normalized Ratio) 2 tot 3). Er dient zo snel mogelijk een gelijktijdige orale anticoagulatetherapie te worden opgestart, gewoonlijk binnen de 72 uur. De gemiddelde toedieningsduur in de klinische studies was zeven dagen en de klinische ervaring met behandelingen langer dan tien dagen is beperkt.

Speciale populaties

Oudere patiënten - Er is geen dosisaanpassing vereist. Bij patiënten ≥ 75 jaar, dient fondaparinux met voorzorg te worden gebruikt, aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie - Fondaparinux dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring in de populatie van patiënten met zowel een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Men kan in deze patiëntenpopulatie, na de initiële dagdosis van 10 mg, een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.4).

Fondaparinux dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie - Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend omdat deze groep patiënten niet is onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten - Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- actieve klinisch significante bloeding
- acute bacteriële endocarditis
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met fondaparinux bij hemodynamisch instabiele patiënten en geen ervaring bij patiënten die een trombolyse, een embolectomie of een plaatsing van een vena cava filter moeten ondergaan.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. aantal plaatjes < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Zoals voor de andere anticoagulantia, moet fondaparinux met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die recent (< 3 dagen) een chirurgische ingreep hebben ondergaan en slechts wanneer chirurgische hemostase bewerkstelligd is.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien tijdens de behandeling van VTE (veneuze trombo-embolie) gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfipyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / epidurale anesthesie

Bij patiënten die fondaparinux krijgen voor de behandeling van VTE in plaats van profylaxe, mag er geen spinale/epidurale anesthesie toegepast worden in geval van chirurgische procedures.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE en < 65 jaar, tussen 65 en 75 jaar en > 75 jaar oud, was respectievelijk 3,0 %, 4,5 % en 6,5 %. De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,5 %, 3,6 % en 8,3 %, terwijl de frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE respectievelijk 5,5 %, 3,6 % en 7,4 % waren. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

De klinische ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg is beperkt. Fondaparinux, gedoseerd op 5 mg per dag, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het risico op bloedingen stijgt met een verminderende nierfunctie. Het is bekend dat fondaparinux vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE met een normale nierfunctie, met een weinig, matig en ernstig verminderde nierfunctie, waren respectievelijk 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733) en 6,6 % (21/318) en 14,5 % (8/55). De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) en 11,1 % (2/18). De frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE waren respectievelijk 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,16 % (18/162) en 10,7 % (3/28).

Fondaparinux is gecontraïndiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan degene die geëvalueerd werd tijdens klinisch onderzoek (gemiddeld zeven dagen) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er is geen ervaring met de populatie van patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierfunctievermindering (creatinineklaring 30-50 ml/min). Fondaparinux moet met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt worden. Na de initiële dagdosis van 10 mg, kan men een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gebruik van fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden overwogen omwille van een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een tekort aan stollingsfactoren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Fondaparinux moet met zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van Heparine Geïnduceerde Trombocytopenie (HIT). De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet bestudeerd bij patiënten met HIT Type II. Fondaparinux bindt zich niet aan bloedplaatjes factor 4 en vertoont gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met HIT type II. Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Latexallergie

Het harde beschermkapje van de naald van de voorgevulde spuit bevat gedroogd natuurlijk latexrubber. Bij personen die gevoelig zijn voor latex kan dit allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

In de klinische studies uitgevoerd met fondaparinux, vertoonden de orale anticoagulantia (warfarine) geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux; bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

De plaatjesaggregatieremmers (acetylsalicylzuur), de NSAIDs (piroxicam) en digoxine vertoonden geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de bloedingstijd tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens bekend over blootstelling van zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fondaparinux op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies laten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen met fondaparinux zijn bloedingscomplicaties (verschillende lokaties, waaronder zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen). Bij patiënten met een toegenomen risico op een bloeding moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van fondaparinux is geëvalueerd bij:

2. 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
3. 327 patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
4. 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
5. 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
6. 10.057 patiënten die werden behandeld voor UA of NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
7. 6.036 patiënten die werden behandeld voor STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patiënten die werden behandeld voor veneuze trombo-embolie en die werden behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml en Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Deze bijwerkingen moeten in de chirurgische of medische context van de indicaties worden geïnterpreteerd. Het bijwerkingenprofiel dat wordt gemeld in het ACS-programma komt overeen met de bijwerkingen die zijn vastgesteld voor geneesmiddelen voor VTE-profylaxe.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			postoperatieve wondinfectie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	anaemie, post-operatieve bloeding, utero-vaginale bloeding*, hemoptoë, hematurie, hematoom, tandvlesbloeding, purpura, epistaxis, gastrointestinale bloeding, hemartrose*, oogbloeding*, blauwe plek*	thrombocytopenie, thrombocytemie, abnormale bloedplaatjes, stollingsstoornis	retroperitoneale bloeding*, hepatische, intracraniale/ intracerebrale bloeding*
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			allergische reactie (waaronder zeer zeldzame meldingen van angio-oedeem, anafylactoïde/ anafylactische reacties)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			hypokaliëmie, gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ^{1*}
<i>Zenuwstelsel-Aandoeningen</i>		hoofdpijn	angst, verwardheid, duizeligheid, slaperigheid, vertigo

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Bloedvataandoeningen</i>			hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>		dyspneu	hoesten
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>		misselijkheid, braken	buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		abnormale leverfunctietesten, verhoogde leverenzymen	bilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		erythemateuze rash, pruritus	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>		oedeem, perifeer oedeem, pijn, koorts, pijn op de borst, secretie uit de wond	reactie op de plaats van de injectie, pijn in het been, vermoeidheid, blozen, syncope, warmteopwellingen, genitaal oedeem

⁽¹⁾ Npn betekent niet-eiwitgebonden stikstof, zoals ureum, urinezuur, aminozuur, etc.

* Geneesmiddelbijwerkingen traden op bij de hogere doses 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml en 10 mg/0,8 ml.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of vers plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (antitrombine) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan antitrombine potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door antitrombine. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de doses gebruikt voor de behandeling, heeft fondaparinux geen klinisch relevante invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit. Hoewel zelden spontane meldingen van een aPTT-verlenging zijn ontvangen. Bij hogere doses kunnen lichte veranderingen in de aPTT optreden. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen significante invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

Fondaparinux geeft gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Klinische studies

Het klinisch programma van fondaparinux bij de behandeling van veneuze trombo-embolie werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) aan te tonen. Meer dan 4.874 patiënten werden bestudeerd in de gecontroleerde Fase II en Fase III klinische studies.

Behandeling van diep veneuze trombose

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische DVT, werd fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag vergeleken met natriumenoxyparine 1mg/kg SC tweemaal per dag. In totaal werden er 2.192 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 26 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire criterium voor werkzaamheid was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van enoxaparine (incidentie VTE respectievelijk 3,9 % en 4,1 %).

Grote bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,1 % van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,2 % van de patiënten onder enoxaparine.

Behandeling van longembolie

Een gerandomiseerde, open-label klinische studie werd uitgevoerd bij patiënten met een acute symptomatische PE. De diagnose werd bevestigd met objectieve testen (longscan, pulmonaire angiografie of spiraal CT-scan). Patiënten die een trombolysie, een embolectomie of een vena cava filter nodig hadden, werden uitgesloten. De gerandomiseerde patiënten mochten vooraf behandeld zijn met ongefractioneerde heparine (OFH) tijdens de screening maar patiënten die meer dan 24 uur behandeld waren met therapeutische doses anticoagulantia of met een ongecontroleerde hypertensie, werden uitgesloten. Fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag werd vergeleken met een IV bolus niet-gefractioneerde heparine (5.000 IE) gevolgd door een continu IV-infuus waarvan de dosis werd aangepast om 1,5-2,5 maal boven de aPTT controlewaarde te blijven. Er werden in totaal 2.184 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens vijf dagen en tot

maximaal 22 dagen (gemiddeld zeven dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van niet-gefractioneerde heparine (incidentie respectievelijk VTE 3,8 % en 5,0 %).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,3 % van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,1% van de patiënten onder niet-gefractioneerde heparine.

Een eerste onderzoek om de dosis en farmacokinetiek vast te stellen van fondaparinux bij kinderen met diep veneuze trombose

In een open label onderzoek kregen 24 kinderen ($n=10$, leeftijd 1 tot ≤ 5 jaar met een gewicht variërend van 8 tot 20 kg; $n=7$, leeftijd 6 tot ≤ 12 jaar met een gewicht variërend van 17 tot 47 kg en $n=7$, leeftijd 13 tot ≤ 18 jaar met een gewicht variërend van 47 tot 130 kg), die bij de start van het onderzoek gediagnosticeerd werden met veneuze trombose, fondaparinux toegediend. De meeste patiënten waren van Spaanse afkomst (67%) en 58% was mannelijk. Er werd eenmaal daags subcutaan fondaparinux toegediend in een startdoserings van 0,1 mg/kg en de dosering werd gecorrigeerd om piek-natriumfondaparinuxconcentraties te verkrijgen na 4 uur van 0,5 tot 1 mg/l. De gemiddelde behandelduur in dit onderzoek bedroeg 3,5 dagen. De meeste patiënten (88%) bereikte de beoogde fondaparinuxconcentraties bij 4 uur na de eerste dosis fondaparinux.

Bij twee patiënten zijn tijdens het onderzoek bloedingen gerapporteerd. Een van beide patiënten kreeg een hypertensieve encefalopathie vergezeld van een intracraniale bloeding op dag 5 van de behandeling, wat resulteerde in het staken van de fondaparinux. Er werd bij een andere patiënt een kleinere gastrointestinale bloeding gemeld op dag 5 van de behandeling, wat resulteerde in het tijdelijk staken van de fondaparinux. Er kan geen conclusie worden getrokken omtrent klinische werkzaamheid in dit ongecontroleerde onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van natriumfondaparinux is afgeleid van de fondaparinux plasmaconcentraties bepaald via de anti-factor Xa activiteit. Alleen fondaparinux kan gebruikt worden voor de ijking van de anti-X_a bepaling (de internationale standaarden voor heparine of LMWH zijn niet geschikt voor deze toepassing). Hierdoor zijn de concentraties van fondaparinux uitgedrukt in milligrammen (mg).

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100%). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) twee uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde C_{\max} -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na drie tot vier dagen met een 1,3-voudige toename in C_{\max} en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) en C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinuxplasmaconcentraties als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Bij de behandeling van DVT en PE waarbij de patiënten fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht

< 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht 50-100 kg inclusief) en 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) eenmaal per dag krijgen, bieden de volgens het lichaamsgewicht aangepaste doses een vergelijkbare blootstelling over alle gewichtscategorieën. De berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux bij patiënten met VTE die het voorgestelde dosisschema van fondaparinux eenmaal per dag krijgen, zijn: C_{\max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{\max} (h) - 2,4 (8%) en C_{\min} (mg/l) -0,52 (45 %). De bijhorende 5^e en 95^{ste} percentielen zijn respectievelijk, 0,97 and 1,92 voor C_{\max} (mg/l) and 0,24 and 0,95 voor C_{\min} (mg/l).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombine-eiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6% tot 97,0% in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan antitrombine, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Biotransformatie

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde, oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77 % uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten - Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten - De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Nierinsufficiëntie - Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld twee keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer vijf keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Lichaamsgewicht - De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9 % toename per 10 kg).

Geslacht - Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras - Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie - Na een enkele, subcutane dosis fondaparinux bij personen met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh categorie B), waren de totale (zowel gebonden als ongebonden) C_{\max} en AUC verlaagd met respectievelijk 22 % en 39 % vergeleken met personen met een normale leverfunctie. De lage plasmaconcentraties fondaparinux werden veroorzaakt door een afgenomen binding aan ATIII secundair aan de verlaagde ATIII plasmaconcentraties bij personen met een leverinsufficiëntie en daarom resulterend in een toegenomen renale klaring van fondaparinux. Als gevolg hiervan is de verwachting dat de ongebonden fondaparinuxconcentraties onveranderd zullen zijn bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Vandaar dat op basis van de farmacokinetiek geen dosisaanpassing nodig is. De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. De toxiciteit bij herhaalde dosering en de reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico aangetoond, maar gaven geen voldoende documentatie voor veiligheidsmarges vanwege een te geringe blootstelling in diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en zijn afgesloten met een chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Fondaparinux 7,5 mg/0,6 ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuit. Er zijn twee verschillende soorten spuiten:

- spuit met een magenta zuiger en een automatische beveiliging
 - spuit met een magenta zuiger en een handmatige beveiliging
- Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

Het naaldbeveiligingssysteem van Arixtra voorgevulde spuiten is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2002

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arixtra 10 mg/0,8 ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 10 mg natriumfondaparinux in 0,8 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen) met bekend effect: bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassenen met acute diep veneuze trombose (DVT) en behandeling van acute longembolie (PE), behalve bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten die een trombolysen of een pulmonaire embolectomie moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van fondaparinux is 7,5 mg (patiënten met lichaamsgewicht ≥ 50 , ≤ 100 kg) toegediend eenmaal per dag via subcutane injectie. Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg, is de aanbevolen dosis 5 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg, is de aanbevolen dosis 10 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens vijf dagen en tot er een adequate orale anticoagulatietherapie is ingesteld (INR (International Normalized Ratio) 2 tot 3). Er dient zo snel mogelijk een gelijktijdige orale anticoagulatietherapie te worden opgestart, gewoonlijk binnen de 72 uur. De gemiddelde toedieningsduur in de klinische studies was zeven dagen en de klinische ervaring met behandelingen langer dan tien dagen is beperkt.

Speciale populaties

Oudere patiënten - Er is geen dosisaanpassing vereist. Bij patiënten ≥ 75 jaar, dient fondaparinux met voorzorg te worden gebruikt, aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie - Fondaparinux dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring in de populatie van patiënten met zowel een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Men kan in deze patiëntenpopulatie, na de initiële dagdosis van 10 mg, een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.4).

Fondaparinux dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie - Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend omdat deze groep patiënten niet is onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten - Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- actieve klinisch significante bloeding
- acute bacteriële endocarditis
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met fondaparinux bij hemodynamisch instabiele patiënten en geen ervaring bij patiënten die een trombolyse, een embolectomie of een plaatsing van een vena cava filter moeten ondergaan.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. aantal plaatjes < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Zoals voor de andere anticoagulantia, moet fondaparinux met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die recent (< 3 dagen) een chirurgische ingreep hebben ondergaan en slechts wanneer chirurgische hemostase bewerkstelligd is.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien tijdens de behandeling van VTE (veneuze trombo-embolie) gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfipyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / epidurale anesthesie

Bij patiënten die fondaparinux krijgen voor de behandeling van VTE eerder dan voor profylaxe, mag er geen spinale/epidurale anesthesie toegepast worden in geval van chirurgische procedures.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE en < 65 jaar, tussen 65 en 75 jaar en > 75 jaar oud, was respectievelijk 3,0 %, 4,5 % en 6,5 %. De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,5 %, 3,6 % en 8,3 %, terwijl de frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE respectievelijk 5,5 %, 3,6 % en 7,4 % waren. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

De klinische ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg is beperkt. Fondaparinux, gedoseerd op 5 mg per dag, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het risico op bloedingen stijgt met een verminderende nierfunctie. Het is bekend dat Fondaparinux vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE met een normale nierfunctie, met een weinig, matig en ernstig verminderde nierfunctie, waren respectievelijk 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733) en 6,6 % (21/318) en 14,5 % (8/55). De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) en 11,1 % (2/18). De frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE waren respectievelijk 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,16 % (18/162) en 10,7 % (3/28).

Fondaparinux is gecontraïndiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan degene die geëvalueerd werd tijdens klinisch onderzoek (gemiddeld zeven dagen) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er is geen ervaring met de populatie van patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierfunctievermindering (creatinineklaring 30-50 ml/min). Fondaparinux moet met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt worden. Na de initiële dagdosis van 10 mg, kan men een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gebruik van fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden overwogen omwille van een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een tekort aan stollingsfactoren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Fondaparinux moet met zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van Heparine Geïnduceerde Trombocytopenie (HIT). De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet bestudeerd bij patiënten met HIT Type II. Fondaparinux bindt zich niet aan bloedplaatjes factor 4 en vertoont gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met HIT type II. Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Latexallergie

Het harde beschermkapje van de naald van de voorgevulde spuit bevat gedroogd natuurlijk latexrubber. Bij personen die gevoelig zijn voor latex kan dit allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

In de klinische studies uitgevoerd met fondaparinux, vertoonden de orale anticoagulantia (warfarine) geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux; bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

De plaatjesaggregatieremmers (acetylsalicylzuur), de NSAIDs (piroxicam) en digoxine vertoonden geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de bloedingstijd tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens bekend over blootstelling van zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fondaparinux op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierstudies laten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen met fondaparinux zijn bloedingscomplicaties (verschillende lokaties, waaronder zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen). Bij patiënten met een toegenomen risico op een bloeding moet fondaparinux met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van fondaparinux is geëvalueerd bij:

- 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml en Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 patiënten die werden behandeld voor UA of NSTEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 patiënten die werden behandeld voor STEMI ACS (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 patiënten die werden behandeld voor veneuze trombo-embolie en die werden behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml en Arixtra 10 mg/0,8 ml)

Deze bijwerkingen moeten in de chirurgische of medische context van de indicaties worden geïnterpreteerd. Het bijwerkingenprofiel dat wordt gemeld in het ACS-programma komt overeen met de bijwerkingen die zijn vastgesteld voor geneesmiddelen voor VTE-profylaxe.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>			postoperatieve wondinfectie
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	anaemie, post-operatieve bloeding, utero-vaginale bloeding*, hemoptoë, hematurie, hematoom, tandvlesbloeding, purpura, epistaxis, gastrointestinale bloeding, hemartrose*, oogbloeding*, blauwe plek*	thrombocytopenie, thrombocytemie, abnormale bloedplaatjes, stollingsstoornis	retroperitoneale bloeding*, hepatische, intracraniale/ intracerebrale bloeding*
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>			allergische reactie (waaronder zeer zeldzame meldingen van angio-oedeem, anafylactoïde/ anafylactische reacties)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			hypokaliëmie, gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ^{1*}
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>		hoofdpijn	angst, verwardheid, duizeligheid, slaperigheid, vertigo

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Bloedvataandoeningen</i>			hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>		dyspneu	hoesten
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>		misselijkheid, braken	buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		abnormale leverfunctietesten, verhoogde leverenzymen	bilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		erythemateuze rash, pruritus	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>		oedeem, perifeer oedeem, pijn, koorts, pijn op de borst, secretie uit de wond	reactie op de plaats van de injectie, pijn in het been, vermoeidheid, blozen, syncope, warmteopwellingen, genitaal oedeem

⁽¹⁾ Npn betekent niet-eiwitgebonden stikstof, zoals ureum, urinezuur, aminozuur, etc.

* Geneesmiddelbijwerkingen traden op bij de hogere doses 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml en 10 mg/0,8 ml.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of vers plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (antitrombine) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan antitrombine potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door antitrombine. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de doses gebruikt voor de behandeling, heeft fondaparinux geen klinisch relevante invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit. Hoewel zelden spontane meldingen van een aPTT-verlenging zijn ontvangen. Bij hogere doses kunnen lichte veranderingen in de aPTT optreden. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen significante invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

Fondaparinux geeft gewoonlijk geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) Er zijn echter zelden spontane meldingen van HIT bij patiënten die met fondaparinux werden behandeld ontvangen.

Klinische studies

Het klinisch programma van fondaparinux bij de behandeling van veneuze trombo-embolie werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) aan te tonen. Meer dan 4.874 patiënten werden bestudeerd in de gecontroleerde Fase II en Fase III klinische studies.

Behandeling van diep veneuze trombose

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische DVT, werd fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag vergeleken met natrium enoxaparine 1 mg/kg SC tweemaal per dag. In totaal werden er 2.192 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 26 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire criterium voor werkzaamheid was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van enoxaparine (incidentie VTE respectievelijk 3,9 % en 4,1 %).

Grote bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,1 % van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,2 % van de patiënten onder enoxaparine.

Behandeling van longembolie

Een gerandomiseerde, open-label klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische PE werd uitgevoerd bij patiënten met een acute symptomatische PE. De diagnose werd bevestigd met objectieve testen (longscan, pulmonaire angiografie of spiraal CT-scan). Patiënten die een trombolysen, een embolectomie of een vena cava filter nodig hadden, werden uitgesloten. De gerandomiseerde patiënten mochten vooraf behandeld zijn met ongefractioneerde heparine (OFH) tijdens de screening maar patiënten die meer dan 24 uur behandeld waren met therapeutische doses anticoagulantia of met een ongecontroleerde hypertensie, werden uitgesloten. Fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag werd vergeleken met een IV bolus niet-gefractioneerde heparine (5.000 IE) gevolgd door een continu IV-infuus waarvan de dosis werd aangepast om 1,5-2,5 maal boven de aPTT controlewaarde te blijven. Er werden in totaal 2.184 patiënten behandeld; in beide groepen

werden de patiënten gedurende minstens vijf dagen en tot maximaal 22 dagen (gemiddeld zeven dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van niet-gefractioneerde heparine (incidentie respectievelijk VTE 3,8 % en 5,0 %).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,3% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,1% van de patiënten onder niet-gefractioneerde heparine.

Een eerste onderzoek om de dosis en farmacokinetiek vast te stellen van fondaparinux bij kinderen met diep veneuze trombose

In een open label onderzoek kregen 24 kinderen ($n=10$, leeftijd 1 tot ≤ 5 jaar met een gewicht variërend van 8 tot 20 kg; $n=7$, leeftijd 6 tot ≤ 12 jaar met een gewicht variërend van 17 tot 47 kg en $n=7$, leeftijd 13 tot ≤ 18 jaar met een gewicht variërend van 47 tot 130 kg), gediagnosticeerd met veneuze trombose, bij de start van het onderzoek fondaparinux toegediend. De meeste patiënten waren van Spaanse afkomst (67%) en 58% was mannelijk. Er werd eenmaal daags subcutaan fondaparinux toegediend in een startdoserings van 0,1 mg/kg en de dosering werd gecorrigeerd om piek-fondaparinuxnatriumconcentraties te verkrijgen na 4 uur van 0,5 tot 1 mg/l. De gemiddelde behandelduur in dit onderzoek bedroeg 3,5 dagen. De meeste patiënten (88%) bereikte de beoogde fondaparinuxconcentraties bij 4 uur na de eerste dosis fondaparinux.

Bij twee patiënten zijn tijdens het onderzoek bloedingen gerapporteerd. Een van beide patiënten kreeg een hypertensieve encefalopathie vergezeld van een intracraniale bloeding op dag 5 van de behandeling, wat resulteerde in het staken van de fondaparinux. Er werd bij een andere patiënt een kleinere gastrointestinale bloeding gemeld op dag 5 van de behandeling, wat resulteerde in het tijdelijk staken van de fondaparinux. Er kan geen conclusie worden getrokken omtrent klinische werkzaamheid in dit ongecontroleerde onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van natriumfondaparinux is afgeleid van de fondaparinuxplasmaconcentraties bepaald via de anti-factor Xa activiteit. Alleen fondaparinux kan gebruikt worden voor de ijking van de anti-Xa bepaling (de internationale standaarden voor heparine of LMWH zijn niet geschikt voor deze toepassing). Hierdoor zijn de concentraties van fondaparinux uitgedrukt in milligrammen (mg).

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100 %). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) twee uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde C_{\max} -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na drie tot vier dagen met een 1,3-voudige toename in C_{\max} en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{\max} (h) – 2,8 (18 %) en C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56 %). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinuxplasmaconcentraties als volgt: C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Bij de behandeling van DVT en PE waarbij de patiënten fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht

< 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht 50-100 kg inclusief) en 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) eenmaal per dag krijgen, bieden de volgens het lichaamsgewicht aangepaste doses een vergelijkbare blootstelling over alle gewichtscategorieën. De berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux bij patiënten met VTE die het voorgestelde dosisschema van fondaparinux eenmaal per dag krijgen, zijn: C_{\max} (mg/l) - 1,41 (23 %), T_{\max} (h) - 2,4 (8%) en C_{\min} (mg/l) - 0,52 (45 %). De bijhorende 5^e en 95^{ste} percentielen zijn respectievelijk, 0,97 and 1,92 voor C_{\max} (mg/l) and 0,24 and 0,95 voor C_{\min} (mg/l).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombineeiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6 % tot 97,0 % in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan antitrombine, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Biotransformatie

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde, oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten - Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten - De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Nierinsufficiëntie - Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld twee keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer vijf keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Lichaamsgewicht - De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9 % toename per 10 kg).

Geslacht - Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras - Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie - Na een enkele, subcutane dosis fondaparinux bij personen met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh categorie B), waren de totale (gebonden en ongebonden) C_{max} en AUC verlaagd met respectievelijk 22 % en 39 % vergeleken met personen met een normale leverfunctie. De lage plasmaconcentraties fondaparinux werden veroorzaakt door een afgenomen binding aan ATIII secundair aan de verlaagde ATIII plasmaconcentraties bij personen met een leverinsufficiëntie en daarom resulterend in een toegenomen renale klaring van fondaparinux. Als gevolg hiervan is de verwachting dat de ongebonden fondaparinux concentraties onveranderd zullen zijn bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Vandaar dat op basis van de farmacokinetiek geen dosisaanpassing nodig is.

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. De toxiciteit bij herhaalde dosering en de reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico aangetoond, maar gaven geen voldoende documentatie voor veiligheidsmarges vanwege een te geringe blootstelling in diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en zijn afgesloten met een chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Arixtra 10 mg/0,8 ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuit. Er zijn twee verschillende soorten spuiten:

- spuit met een violetkleurige zuiger en een automatische beveiliging
- spuit met een violetkleurige zuiger en een handmatige beveiliging

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluit.

Het naaldbeveiligingssysteem van Arixtra voorgevulde spuit is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2002
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
F-76960 Notre Dame de Bondeville
Frankrijk

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
GERMANY

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml oplossing voor injectie
natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit (0,3 ml) bevat 1,5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het harde beschermkapje van de naald bevat latex. Kan ernstige allergische reacties geven.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/206/005 – 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/006 – 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/007 – 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/008 – 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

EU/1/02/206/024 – 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/025 – 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/026 – 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

arixtra 1,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie
natriumfondaparinux

3. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 2,5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan of intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het harde beschermkapje van de naald bevat latex. Kan ernstige allergische reacties geven.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/206/001 – 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/002 – 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/003 – 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/004 – 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

EU/1/02/206/021 – 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/022 – 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/023 – 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

arixtra 2,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injectie
fondaparinux Na

SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arixtra 5 mg/0,4 ml oplossing voor injectie
natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit (0,4 ml) bevat 5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lichaamsgewicht onder de 50 kg.

Het harde beschermkapje van de naald bevat latex. Kan ernstige allergische reacties geven.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/206/009 – 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/010 – 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/011 – 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/018 – 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

EU/1/02/206/027 – 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/028 – 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/033 – 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

arixtra 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Arixtra 5 mg/0,4 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml oplossing voor injectie
natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit (0,6 ml) bevat 7,5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lichaamsgewicht van 50 tot 100 kg.

Het harde beschermkapje van de naald bevat latex. Kan ernstige allergische reacties geven.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/206/012 – 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/013 – 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/014 – 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/019 – 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

EU/1/02/206/029 – 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/030 – 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/034 – 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

arixtra 7,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arixtra 10 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit (0,8 ml) bevat 10 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

Oplossing voor injectie, 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
Oplossing voor injectie, 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lichaamsgewicht boven de 100 kg.

Het harde beschermkapje van de naald bevat latex. Kan ernstige allergische reacties geven.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/206/015 – 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/016 – 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/017 – 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging
EU/1/02/206/020 – 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging

EU/1/02/206/031 – 2 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/032 – 10 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging
EU/1/02/206/035 – 20 voorgevulde spuiten met een handmatige beveiliging

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

arixtra 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Arixtra 10 mg/0,8 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml oplossing voor injectie natriumfondaparinux

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Arixtra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Arixtra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Arixtra is een geneesmiddel dat helpt om de vorming van bloedstolsels in bloedvaten te voorkomen (*een antitrombotisch middel*).

Arixtra bevat een synthetische stof genaamd natriumfondaparinux. Deze stof remt de werking van stollingsfactor Xa ("tien-A") in het bloed, waardoor de vorming van ongewenste bloedstolsels (*trombose*) in de bloedvaten wordt tegengegaan.

Arixtra wordt gebruikt om:

- de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten van benen of longen te voorkomen in de periode na een orthopedische operatie, zoals een heup- of knie-operatie of na een buikoperatie
- de vorming van bloedstolsels te voorkomen tijdens en kort na een periode van beperkte beweeglijkheid door een acute ziekte
- bloedstolsels te behandelen in bloedvaten die vlak onder de oppervlakte van de huid in de benen liggen (*oppervlakkige veneuze trombose*)

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige bloeding.**
- **U heeft een bacteriële hartinfectie.**
- **U heeft een zeer ernstige nierziekte.**

→ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat één van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien dit het geval is, dient u Arixtra **niet** te gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u ooit complicaties heeft gehad tijdens een behandeling met heparine of heparine-achtige geneesmiddelen, met als gevolg een daling in het aantal bloedlichaampjes (heparine-geïnduceerde trombocytopenie)
- als u een verhoogde kans op ongecontroleerde bloedingen (*hemorragie*) heeft, zoals bij:
 - een maagzweer
 - bloedstollingsstoornissen
 - een recente hersenbloeding (*intracraniale bloeding*)
 - een recente operatie aan de hersenen, wervelkolom of ogen
- als u een ernstige leverziekte heeft
- als u een nierziekte heeft
- als u 75 jaar of ouder bent
- als u minder dan 50 kg weegt

→ Vertel het uw arts als één van de bovenstaande gevallen op u van toepassing is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Arixtra is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 17 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Arixtra nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt kopen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Arixtra werkt beïnvloeden of kunnen worden beïnvloed door Arixtra.

Zwangerschap en borstvoeding

Arixtra mag niet worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij het absoluut noodzakelijk is. Het wordt niet aangeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Arixtra. Bent u **zwanger**, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u **borstvoeding**? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Arixtra bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per dosering en is derhalve nagenoeg natriumvrij.

Arixtra voorgevulde spuit bevat latex

Het harde beschermkapje van de voorgevulde spuit bevat latex dat allergische reacties kan geven bij personen die overgevoelig zijn voor latex.

→ Vertel uw arts als u allergisch bent voor latex voordat u met Arixtra wordt behandeld.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 2,5 mg eenmaal per dag, elke dag op ongeveer dezelfde tijd geïnjecteerd.

Indien u aan een nierziekte lijdt, kan de dosis worden verminderd tot 1,5 mg eenmaal per dag.

Hoe wordt Arixtra toegediend?

- Arixtra wordt toegediend via een injectie onder de huid (*subcutaan*) in een huidplooi onderin de buikstreek. De spuiten zijn voorgevuld met precies de juiste dosering die u nodig hebt. Er zijn

verschillende spuitjes voor de doseringen van 2,5 mg en 1,5 mg. **Zie voor de stapsgewijze instructies verderop in deze bijsluiter.**

- Injecteer Arixtra **niet** in een spier.

Hoe lang moet u Arixtra gebruiken?

U moet Arixtra net zo lang gebruiken als uw arts het u heeft voorgeschreven, aangezien Arixtra het ontstaan van een ernstige complicatie voorkomt.

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd?

Neem zo snel mogelijk voor advies contact op met uw arts of apotheker omdat er een verhoogde kans op een bloeding bestaat.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- **Injecteer de dosering direct als u eraan denkt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**
- Raadpleeg uw arts of apotheker **als u twijfelt wat u moet doen.**

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet zonder overleg met het gebruik van Arixtra

Als u de behandeling stopt voordat uw arts dat heeft gezegd, dan heeft u een kans op het ontwikkelen van een bloedstolsel in een bloedvat van uw been of longen. **Licht uw arts of apotheker in voordat u stopt.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Aandoeningen waar u op moet letten

Ernstige allergische reacties (anafylaxie): Deze zijn zeer zeldzaam bij mensen (tot 1 op de 10.000) die Arixtra gebruiken. De symptomen bestaan uit:

- zwellingen, soms van het gezicht en de mond (*angio-oedeem*), die het slikken en ademen bemoeilijken
- flauwvallen.

➔ **Waarschuw onmiddellijk een arts als u deze symptomen krijgt. Stop met het gebruik van Arixtra.**

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 10 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- **bloeding** (bijvoorbeeld op de plek van de operatie, door een bestaande maagzweer, een bloedneus of bloedend tandvlees, bloed in urine, bloed ophoesten, bloeden uit ogen, bloeding in gewrichtsruimtes, inwendige bloeding in de baarmoeder)
- **plaatselijke ophoping van bloed (in een orgaan of weefsel in het lichaam)**
- **bloedarmoede** (een verlaging van het aantal rode bloedcellen)
- **blauwe plekken**

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 100 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- zwelling (*oedeem*)
- zich ziek voelen of overgeven (*misselijkheid* of *braken*)
- hoofdpijn

- pijn
- pijn op de borst
- buiten adem zijn
- uitslag of jeukende huid
- verlies van wondvocht uit de operatiewond
- koorts
- afname of toename van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van sommige stoffen (*enzymen*) die door de lever worden gemaakt

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 1.000 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- allergische reactie (waaronder jeuk, zwelling, huiduitslag)
- inwendige bloeding in de hersenen, lever of buik
- angst of verwarring
- flauwvallen of duizeligheid, lage bloeddruk
- sufheid of moeheid
- blozen
- hoesten
- pijn in de benen of pijn in de maag
- diarree of verstopping
- spijsverteringsstoornis
- pijn en zwelling op de plaats van de injectie
- wondinfectie
- toename van bilirubine in het bloed (een stof die door de lever wordt gemaakt)
- toename van de hoeveelheid niet-eiwitgebonden stikstof in het bloed
- afname van het kaliumgehalte in het bloed
- pijn boven in de buik of brandend maagzuur.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
- Arixtra hoeft niet gekoeld bewaard te worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet

- na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- als u deeltjes constateert in de oplossing of als de oplossing is verkleurd
- als u constateert dat de spuit is beschadigd
- als u het harde beschermkapje van de naald van de spuit heeft verwijderd en de spuit niet meteen gebruikt

Wegwerpen van spuiten:

Spoel geneesmiddelen of spuiten niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is 1,5 mg natriumfondaparinux in 0,3 ml oplossing voor injectie.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, water voor injectie en zoutzuur en/of natriumhydroxide om de pH in te stellen (zie rubriek 2).

Arixtra bevat geen enkel dierlijk product.

Hoe ziet Arixtra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Arixtra is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, met een veiligheidssysteem dat dient te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald zou prikken. Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ierland.

Fabrikant:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankrijk.

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

Verschillende soorten veiligheidsspuiten

Er zijn twee verschillende soorten veiligheidsspuiten in gebruik voor Arixtra die zijn ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken. Eén soort spuit heeft een **automatisch** naaldbeveiligingssysteem en de andere soort heeft een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem.

Onderdelen van veiligheidsspuit

- ① Hard beschermkapje van de naald
- ② Zuiger
- ③ Vingergreep
- ④ Beschermhuls

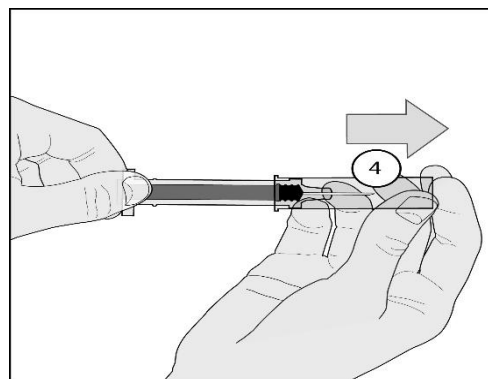
Foto 1. Veiligheidsspuit met een **automatisch** naaldbeveiligingssysteem



Foto 2. Spuit met een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem



Foto 3. Spuit met een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem waarbij de beschermhuls over de naald wordt getrokken **NA GEBRUIK**



STAPSGEWIJZE INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN ARIXTRA

Instructies voor gebruik

Deze instructies gelden voor beide soorten spuiten (automatisch en handmatig naaldbeveiligingssysteem). Eventuele verschillen in instructies zijn duidelijk aangegeven.

1. Was uw handen goed met water en zeep. Afdrogen met een handdoek.

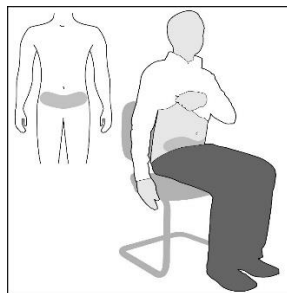
2. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of:

- de vervaldatum niet is verstreken
- de oplossing helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat
- de spuit niet geopend of beschadigd is

3. Ga zitten of liggen in een comfortabele positie.

Kies een plaats onderin de buikstreek, ten minste 5 cm onder de navel (tekening A).

Wissel voor elke injectie de linker en rechter zijde van de onderste buikstreek af. Hiermee vermindert u het ongemak op de injectieplaats. Als een injectie onderin de buikstreek niet mogelijk is, raadpleeg dan uw verpleegkundige of arts voor instructies.



Tekening A

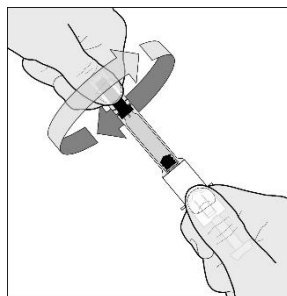
4. Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

5. Verwijder het harde beschermkapje van de naald door eerst te draaien (Tekening B1) en deze dan in een rechte lijn van de spuit af te trekken (Tekening B2).

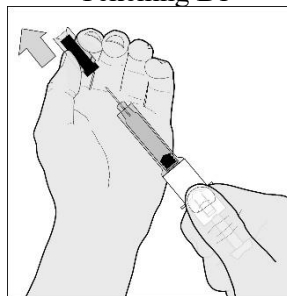
Gooi het harde beschermkapje weg.

Let op

- **Raak de naald niet aan** en laat deze nergens mee in contact komen vóór de injectie.
- De aanwezigheid van een luchtbel in de spuit is normaal. **Probeer niet deze luchtbel te verwijderen vóór de injectie** - u kunt wat geneesmiddel verliezen als u dit doet.

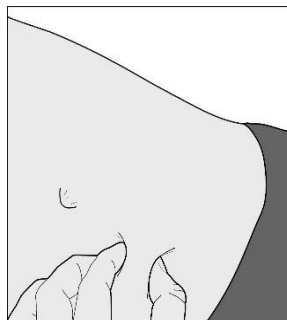


Tekening B1



Tekening B2

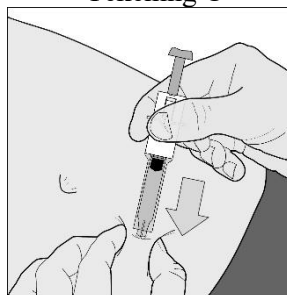
6. Knijp voorzichtig in de schoongemaakte huid om een plooï te krijgen. Houd de huidplooï tussen duim en wijsvinger gedurende de hele injectie (Tekening C).



Tekening C

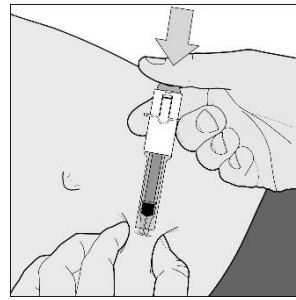
7. Houd de spuit goed vast aan de vingergreep.

Steek de naald in zijn volle lengte in een rechte hoek in de huidplooï (Tekening D).



Tekening D

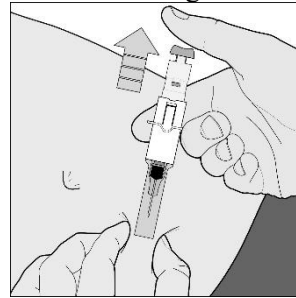
8. Injecteer de GEHELE inhoud van de spuit door de zuiger zover mogelijk in te duwen (Tekening E).



Tekening E

Spuut met automatisch naaldbeveiligingssysteem

9. Laat de zuiger los en de naald zal automatisch uit de huid komen en in de beschermhuls terugschieten, waarna de spuit permanent geblokkeerd is (Tekening F).



Tekening F

Spuut met handmatig naaldbeveiligingssysteem

9. Houd de spuit na injectie met één hand vast aan de beschermhuls, houd met de andere hand de vingergreep vast en trek de spuit krachtig terug. Hierdoor laat de beschermhuls los. Schuif de beschermhuls over de spuit tot de beschermhuls over de naald vastzit. Dit is te zien op Foto 3 aan het begin van deze instructies.

Gooi de gebruikte spuit niet weg met het huishoudelijk afval. Gooi deze weg volgens instructies van uw arts of apotheker.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie natriumfondaparinux

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Arixtra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Arixtra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Arixtra is een geneesmiddel dat helpt om de vorming van bloedstolsels in bloedvaten te voorkomen (*een antitrombotisch middel*).

Arixtra bevat een synthetische stof genaamd natriumfondaparinux. Deze stof remt de werking van stollingsfactor Xa ("tien-A") in het bloed, waardoor de vorming van ongewenste bloedstolsels (*trombose*) in de bloedvaten wordt tegengegaan.

Arixtra wordt gebruikt om:

- de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten van benen of longen te voorkomen in de periode na een orthopedische operatie, zoals een heup- of knie-operatie of na een buikoperatie
- de vorming van bloedstolsels te voorkomen tijdens en kort na een periode van beperkte beweeglijkheid door een acute ziekte
- bepaalde soorten hartaanvallen en ernstige angina (pijn veroorzaakt door een vernauwing van de slagaders in het hart) te behandelen
- bloedstolsels te behandelen in bloedvaten die vlak onder de oppervlakte van de huid in de benen liggen (*oppervlakkige veneuze trombose*)

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige bloeding.**
- **U heeft een bacteriële hartinfectie.**
- **U heeft een zeer ernstige nierziekte.**

→ **Neem contact op met uw arts** als u denkt dat één van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien dit het geval is, dient u Arixtra **niet** te gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u ooit complicaties heeft gehad tijdens een behandeling met heparine of heparine-achtige geneesmiddelen, met als gevolg een daling in het aantal bloedlichaampjes (heparine-geïnduceerde trombocytopenie)
- als u een verhoogde kans op ongecontroleerde bloedingen (*hemorragie*) heeft, zoals bij:
 - een maagzweer
 - bloedstollingsstoornissen
 - een recente hersenbloeding (*intracraniale bloeding*)
 - een recente operatie aan de hersenen, wervelkolom of ogen
- als u een ernstige leverziekte heeft
- als u een nierziekte heeft
- als u 75 jaar of ouder bent
- als u minder dan 50 kg weegt

→ Vertel het uw arts als één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Arixtra is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 17 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Arixtra nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt kopen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Arixtra werkt beïnvloeden of kunnen worden beïnvloed door Arixtra.

Zwangerschap en borstvoeding

Arixtra mag niet worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij het absoluut noodzakelijk is. Het wordt niet aangeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Arixtra.

Bent u **zwanger**, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u **borstvoeding**, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Arixtra bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per dosering en is derhalve nagenoeg natriumvrij.

Arixtra voorgevulde spuit kan latex bevatten

Het harde beschermkapje van de voorgevulde spuit bevat latex dat allergische reacties kan geven bij personen die overgevoelig zijn voor latex.

→ Vertel uw arts als u allergisch bent voor latex voordat u met Arixtra wordt behandeld.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 2,5 mg eenmaal per dag, elke dag op ongeveer dezelfde tijd geïnjecteerd.

Indien u aan een nierziekte lijdt, kan de dosis worden verminderd tot 1,5 mg eenmaal per dag.

Hoe wordt Arixtra toegediend?

- Arixtra wordt toegediend via een injectie onder de huid (*subcutaan*) in een huidplooi onderin de buikstreek. De spuiten zijn voorgevuld met precies de juiste dosering die u nodig hebt. Er zijn verschillende spuiten voor de doseringen van 2,5 mg en 1,5 mg. **Zie voor de stapsgewijze instructies verderop in deze bijsluiter.** Om sommige soorten hartaanvallen te behandelen, kan een arts u de eerste dosering in een ader toedienen (*intraveneus*).

- Injecteer Arixtra **niet** in een spier.

Hoe lang moet u Arixtra gebruiken?

U moet Arixtra net zo lang gebruiken als uw arts het u heeft voorgeschreven, aangezien Arixtra het ontstaan van een ernstige complicatie voorkomt.

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd?

Neem zo snel mogelijk voor advies contact op met uw arts of apotheker omdat er een verhoogde kans op een bloeding bestaat.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- **Injecteer de dosering direct als u eraan denkt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**
- Raadpleeg uw arts of apotheker **als u twijfelt wat u moet doen.**

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet zonder overleg met het gebruik van Arixtra

Als u de behandeling stopt voordat uw arts dat heeft gezegd, dan heeft u een kans op het ontwikkelen van een bloedstolsel in een bloedvat van uw been of longen. **Licht uw arts of apotheker in voordat u stopt.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Aandoeningen waar u op moet letten

Ernstige allergische reacties (anafylaxie): Deze zijn zeer zeldzaam bij mensen (tot 1 op de 10.000) die Arixtra gebruiken. De symptomen bestaan uit:

- zwellingen, soms van het gezicht en de mond (*angio-oedeem*), die het slikken en ademen bemoeilijken
- flauwvallen.

➔ **Waarschuw onmiddellijk een arts als u deze symptomen krijgt. Stop met het gebruik van Arixtra.**

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 10 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- **bloeding** (bijvoorbeeld op de plek van de operatie, door een bestaande maagzweer, een bloedneus of bloedend tandvlees, bloed in urine, bloed ophoesten, bloeden uit ogen, bloeding in gewrichtsruimtes, inwendige bloeding in de baarmoeder)
- **plaatselijke ophoping van bloed (in een orgaan of weefsel in het lichaam)**
- **bloedarmoede** (een verlaging van het aantal rode bloedcellen)
- **blauwe plekken**

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 100 mensen** die met Arixtra behandeld worden

- zwelling (*oedeem*)
- zich ziek voelen of overgeven (*misselijkheid* of *braken*)
- hoofdpijn
- pijn
- pijn op de borst

- buiten adem zijn
- uitslag of jeukende huid
- verlies van wondvocht uit een operatiewond
- koorts
- afname of toename van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van sommige stoffen (*enzymen*) die door de lever worden gemaakt

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 1.000 personen** die met Arixtra behandeld worden

- allergische reactie (waaronder jeuk, zwelling, huiduitslag)
- inwendige bloeding in de hersenen, lever of buik
- angst of verwarring
- flauwvallen of duizeligheid, lage bloeddruk
- sufheid of moeheid
- blozen
- hoesten
- pijn in de benen of pijn in de maag
- diarree of verstopping
- spijsverteringsstoornis
- pijn en zwelling op de plaats van de injectie
- wondinfectie
- toename van bilirubine in het bloed (een stof die door de lever wordt gemaakt)
- toename van de hoeveelheid niet-eiwitgebonden stikstof in het bloed
- afname van het kaliumgehalte in het bloed
- pijn boven in de buik of brandend maagzuur

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren
- Arixtra hoeft niet gekoeld bewaard te worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet

- na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- als u deeltjes constateert in de oplossing of als de oplossing is verkleurd
- als u constateert dat de spuit is beschadigd
- als u het harde beschermkapje van de naald van een spuit heeft verwijderd en de spuit niet meteen gebruikt

Wegwerpen van spuiten:

Spoel geneesmiddelen of spuiten niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is 2,5 mg natriumfondaparinux in 0,5 ml oplossing voor injectie.
De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, water voor injectie en zoutzuur en/of natriumhydroxide om de pH in te stellen.

Arixtra bevat geen enkel dierlijk product.

Hoe ziet Arixtra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Arixtra is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, met een veiligheidssysteem dat dient te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald zou prikken. Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ierland.

Fabrikant:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankrijk.

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrias Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatrias Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatrias Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrias SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrias d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrias Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrias Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

Verschillende soorten veiligheidsspuiten

Er zijn twee verschillende soorten veiligheidsspuiten in gebruik voor Arixtra die zijn ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken. Eén soort spuit heeft een **automatisch** naaldbeveiligingssysteem en de andere soort heeft een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem.

Onderdelen van veiligheidsspuit

- ① Hard beschermkapje van de naald
- ② Zuiger
- ③ Vingergreep
- ④ Beschermhuls

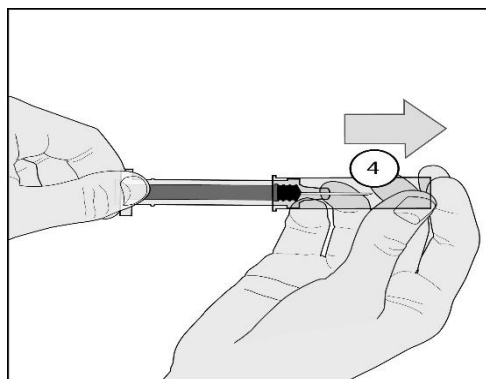
Foto 1. Veiligheidsspuit met een **automatisch** naaldbeveiligingssysteem



Foto 2. Spuit met een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem



Foto 3. Spuit met een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem waarbij de beschermhuls over de naald wordt getrokken **NA GEBRUIK**



STAPSGEWIJZE INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN ARIXTRA

Instructies voor gebruik

Deze instructies gelden voor beide soorten spuiten (automatisch en handmatig naaldbeveiligingssysteem). Eventuele verschillen in instructies zijn duidelijk aangegeven.

1. Was uw handen goed met water en zeep. Afdrogen met een handdoek.

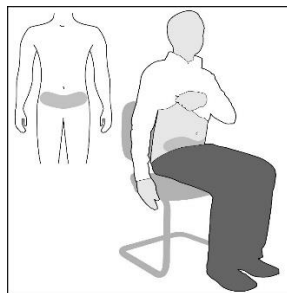
2. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of:

- de vervaldatum niet is verstreken
- de oplossing helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat
- de spuit niet geopend of beschadigd is

3. Ga zitten of liggen in een comfortabele positie.

Kies een plaats onderin de buikstreek, ten minste 5 cm onder de navel (Tekening A).

Wissel voor elke injectie de linker en rechter zijde van de onderste buikstreek af. Hiermee vermindert u het ongemak op de injectieplaats. Als een injectie onderin de buikstreek niet mogelijk is, raadpleeg dan uw verpleegkundige of arts voor instructies.



Tekening A

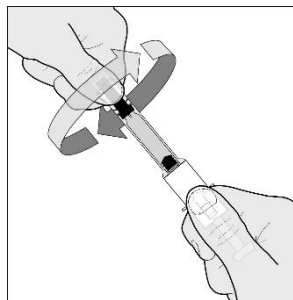
4. Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

5. Verwijder het harde beschermkapje van de naald door eerst te draaien (Tekening B1) en deze dan in een rechte lijn van de spuit af te trekken (Tekening B2).

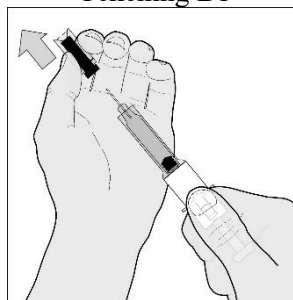
Gooi het harde beschermkapje weg.

Let op

- **Raak de naald niet aan** en laat deze nergens mee in contact komen vóór de injectie.
- De aanwezigheid van een luchtbel in de spuit is normaal. **Probeer niet deze luchtbel te verwijderen vóór de injectie** - u kunt wat geneesmiddel verliezen als u dit doet.

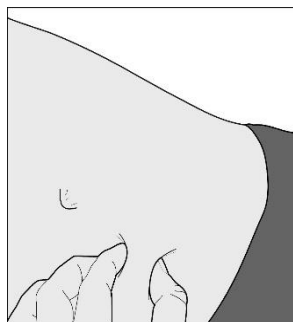


Tekening B1



Tekening B2

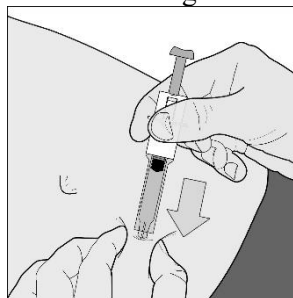
6. Knijp voorzichtig in de schoongemaakte huid om een plooï te krijgen. Houd de huidplooï tussen duim en wijsvinger gedurende de hele injectie (Tekening C).



Tekening C

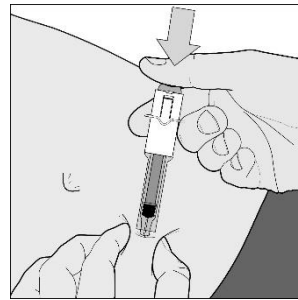
7. Houd de spuit goed vast aan de vingergreep.

Steek de naald in zijn volle lengte in een rechte hoek in de huidplooï (Tekening D).



Tekening D

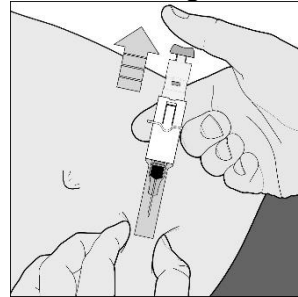
8. Injecteer de GEHELE inhoud van de spuit door de zuiger zover mogelijk in te duwen (Tekening E).



Tekening E

Spuit met automatisch naaldbeveiligingssysteem

9. Laat de zuiger los en de naald zal automatisch uit de huid komen en in de beschermhuls terugschieten, waarna de spuit permanent geblokkeerd is (Tekening F).



Tekening F

Spuit met handmatig naaldbeveiligingssysteem

9. Houd de spuit na injectie met één hand vast aan de beschermhuls, houd met de andere hand de vingergreep vast en trek de spuit krachtig terug. Hierdoor laat de beschermhuls los. Schuif de beschermhuls over de spuit tot de beschermhuls over de naald vastzit. Dit is te zien op Foto 3 aan het begin van deze instructies.

Gooi de gebruikte spuit niet weg met het huishoudelijk afval. Gooi deze weg volgens instructies van uw arts of apotheker.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Arixtra 5 mg/0,4 ml oplossing voor injectie
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml oplossing voor injectie
Arixtra 10 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
natriumfondaparinux

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Arixtra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Arixtra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Arixtra is een geneesmiddel dat helpt om de vorming van bloedstolsels in bloedvaten te voorkomen (een antitrombotisch middel).

Arixtra bevat een synthetische stof genaamd natriumfondaparinux. Deze stof remt de werking van stollingsfactor Xa ("tien-A") in het bloed, waardoor de vorming van ongewenste bloedstolsels (*trombose*) in de bloedvaten wordt tegengegaan.

Arixtra wordt gebruikt om volwassenen te behandelen die een bloedklonter hebben in de bloedvaten van hun benen (*diep veneuze trombose*) en/of longen (*longembolie*).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige bloeding.
- U heeft een bacteriële hartinfectie.
- U heeft een zeer ernstige nierziekte.

→Neem contact op met uw arts als u denkt dat één van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien dit het geval is, dient u Arixtra **niet** te gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u ooit complicaties heeft gehad tijdens een behandeling met heparine of heparine-achtige geneesmiddelen, met als gevolg een daling in het aantal bloedlichaampjes (heparine-geïnduceerde trombocytopenie)

- **als u een verhoogde kans op ongecontroleerde bloedingen (hemorragie) heeft**, zoals bij:
 - een maagzweer
 - bloedstollingsstoornissen
 - een recente **hersenvloeding** (*intracraniale bloeding*)
 - een **recente operatie** aan de hersenen, wervelkolom of ogen
- **als u een ernstige leverziekte heeft**
- **als u een nierziekte heeft**
- **als u 75 jaar of ouder bent**

→ **Vertel het uw arts** als één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Arixtra is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 17 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Arixtra nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt kopen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Arixtra werkt beïnvloeden of kunnen worden beïnvloed door Arixtra.

Zwangerschap en borstvoeding

Arixtra mag niet worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij absoluut noodzakelijk. Het wordt niet aangeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Arixtra. Bent u **zwanger**, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u **borstvoeding**, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Arixtra bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per dosering en is derhalve nagenoeg natriumvrij.

Arixtra voorgevulde spuit bevat latex

Het harde beschermkapje van de voorgevulde spuit bevat latex dat allergische reacties kan geven bij personen die overgevoelig zijn voor latex.

→ **Vertel uw arts** als u allergisch bent voor latex voordat u met Arixtra wordt behandeld.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw gewicht	Gebruikelijke dosering
Onder 50 kg	5 mg eenmaal per dag
Tussen 50 kg en 100 kg	7,5 mg eenmaal per dag
Boven 100 kg	10 mg eenmaal per dag. Deze dosering kan worden verlaagd tot 7,5 mg eenmaal per dag wanneer u een matige nierziekte heeft.

U dient elke dag op ongeveer dezelfde tijd te injecteren.

Hoe wordt Arixtra toegediend?

- Arixtra wordt toegediend via een injectie onder de huid (*subcutaan*) in een huidplooi onderin de buikstreek. De spuiten zijn voorgevuld met precies de juiste dosering die u nodig hebt. Er zijn verschillende spuiten voor de doseringen van 5 mg, 7,5 mg en 10 mg. **Zie voor de stapsgewijze instructies verderop in deze bijsluiter.**
- Injecteer Arixtra **niet** in een spier.

Hoe lang moet u Arixtra gebruiken?

U moet Arixtra net zo lang gebruiken als uw arts het u heeft voorgeschreven, aangezien Arixtra het ontstaan van een ernstige complicatie voorkomt.

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd?

Neem zo snel mogelijk voor advies contact op met uw arts of apotheker omdat er een verhoogde kans op een bloeding bestaat.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- **Injecteer de dosering direct als u eraan denkt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**
- **Raadpleeg uw arts of apotheker als u twijfelt wat u moet doen.**

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet zonder overleg met het gebruik van Arixtra

Als u de behandeling stopt voordat uw arts dat heeft gezegd, dan heeft u een hogere kans op het ontwikkelen van een bloedstolsel in een bloedvat van uw been of longen. **Licht uw arts of apotheker in voordat u stopt.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Aandoeningen waar u op moet letten

Ernstige allergische reacties (anafylaxie): Deze zijn zeer zeldzaam bij mensen (tot 1 op de 10.000) die Arixtra gebruiken. De symptomen bestaan uit:

- zwellingen, soms van het gezicht en de mond (*angio-oedeem*), die het slikken en ademen bemoeilijken
- flauwvallen.

➔ **Waarschuw onmiddellijk een arts als u deze symptomen krijgt. Stop met het gebruik van Arixtra.**

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 10 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- **bloeding** (bijvoorbeeld op de plek van de operatie, een bestaande maagzweer, een bloedneus of bloedend tandvlees, bloed in urine, bloed ophoesten, bloeden uit ogen, bloeding in gewrichtsruimtes, inwendige bloeding in de baarmoeder)
- **plaatselijke ophoping van bloed (in een orgaan of weefsel in het lichaam)**
- **bloedarmoede** (een verlaging van het aantal rode bloedcellen)
- **blauwe plekken**

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 100 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- zwellings (*oedeem*)
- hoofdpijn
- pijn
- pijn op de borst
- buiten adem zijn
- uitslag of jeukende huid
- verlies van wondvocht uit een operatiewond

- koorts
- zich ziek voelen of overgeven (*misselijkheid* of *braken*)
- afname of toename van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van sommige stoffen (*enzymen*) die door de lever worden gemaakt

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 1.000 mensen** die met Arixtra behandeld worden.

- allergische reactie (waaronder jeuk, zwelling, huiduitslag)
- inwendige bloeding in hersenen, lever of buik
- angst of verwarring
- flauwvallen of duizeligheid, lage bloeddruk
- sufheid of moeheid
- blozen
- hoesten
- pijn en zwelling op de injectieplaats
- wondinfectie
- toename van de hoeveelheid niet-eiwitgebonden stikstof in het bloed
- pijn in de benen of pijn in de maag
- spijsverteringsproblemen (indigestie)
- diarree of verstopping
- toename van het bilirubine (een stof die wordt aangemaakt door de lever) in het bloed
- afname van het kaliumgehalte in het bloed
- pijn boven in de buik of brandend maagzuur

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden
- Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren
- Arixtra hoeft niet gekoeld bewaard te worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet

- na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- als u deeltjes constateert in de oplossing of als de oplossing is verkleurd
- als u constateert dat de spuit is beschadigd
- als u het harde beschermkapje van de naald van een spuit heeft verwijderd en de spuit niet meteen gebruikt

Wegwerpen van spuiten

Spoel geneesmiddelen of spuiten niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is:

- 5 mg natriumfondaparinux in 0,4 ml oplossing voor injectie
- 7,5 mg natriumfondaparinux in 0,6 ml oplossing voor injectie
- 10 mg natriumfondaparinux in 0,8 ml oplossing voor injectie

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, water voor injectie en zoutzuur en/of natriumhydroxide om de pH in te stellen (zie rubriek 2).

Arixtra bevat geen enkel dierlijk product.

Hoe ziet Arixtra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Arixtra is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit met een veiligheidssysteem dat dient te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald zou prikken.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ierland.

Fabrikant:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankrijk.

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

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

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Verschillende soorten veiligheidsspuiten

Er zijn twee verschillende soorten veiligheidsspuiten in gebruik voor Arixtra die zijn ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken. Eén soort spuit heeft een **automatisch** naaldbeveiligingssysteem en de andere soort heeft een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem.

Onderdelen van veiligheidsspuit

- ① Hard beschermkapje van de naald
- ② Zuiger
- ③ Vingergreep
- ④ Beschermhuls

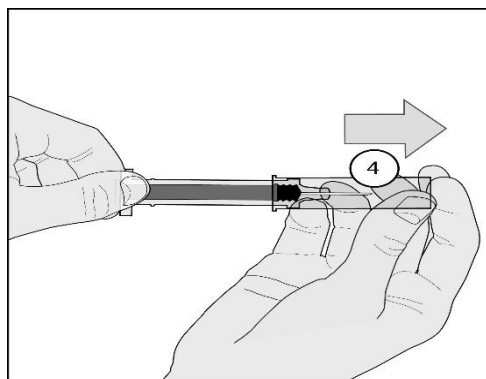
Foto 1. Veiligheidsspuit met een **automatisch** naaldbeveiligingssysteem



Foto 2. Spuit met een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem



Foto 3. Spuit met een **handmatig** naaldbeveiligingssysteem waarbij de beschermhuls over de naald wordt getrokken **NA GEBRUIK**



STAPSGEWIJZE INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN ARIXTRA

Instructies voor gebruik

Deze instructies gelden voor beide soorten spuiten (automatisch en handmatig naaldbeveiligingssysteem). Eventuele verschillen in instructies zijn duidelijk aangegeven.

1. Was uw handen goed met water en zeep. Afdrogen met een handdoek.

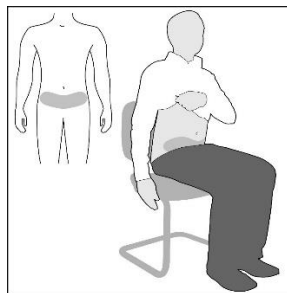
2. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of:

- de vervaldatum niet is verstreken
- de oplossing helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat
- de spuit niet geopend of beschadigd is

3. Ga zitten of liggen in een comfortabele positie.

Kies een plaats onderin de buikstreek, ten minste 5 cm onder de navel (Tekening A).

Wissel voor elke injectie de linker en rechter zijde van de onderste buikstreek af. Hiermee vermindert u het ongemak op de injectieplaats. Als een injectie onderin de buikstreek niet mogelijk is, raadpleeg dan uw verpleegkundige of arts voor instructies.



Tekening A

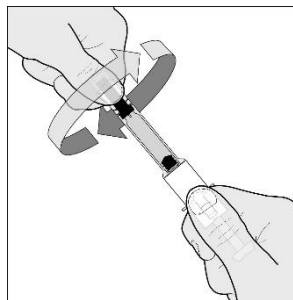
4. Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

5. Verwijder het harde beschermkapje van de naald door eerst te draaien (Tekening B1) en deze dan in een rechte lijn van de spuit af te trekken (Tekening B2).

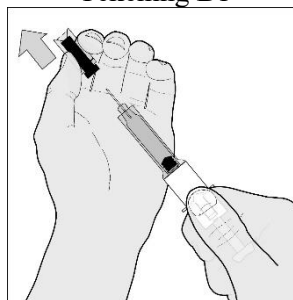
Gooi het harde beschermkapje weg.

Let op

- **Raak de naald niet aan** en laat deze nergens mee in contact komen vóór de injectie.
- De aanwezigheid van een luchtbel in de spuit is normaal. **Probeer niet deze luchtbel te verwijderen vóór de injectie** - u kunt wat geneesmiddel verliezen als u dit doet.

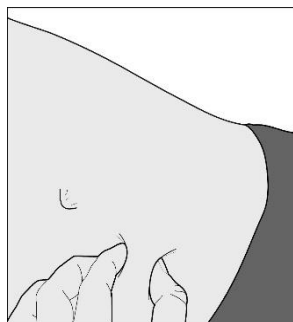


Tekening B1



Tekening B2

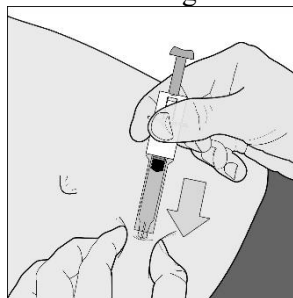
6. Knijp voorzichtig in de schoongemaakte huid om een plooï te krijgen. Houd de huidplooï tussen duim en wijsvinger gedurende de hele injectie (Tekening C).



Tekening C

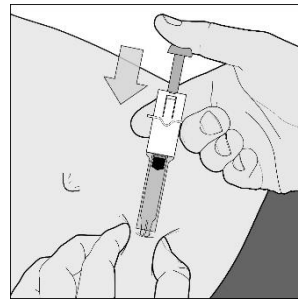
7. Houd de spuit goed vast aan de vingergreep.

Steek de naald in zijn volle lengte in een rechte hoek in de huidplooï (Tekening D).



Tekening D

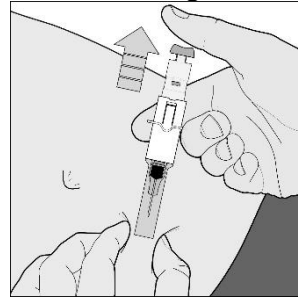
8. Injecteer de GEHELE inhoud van de spuit door de zuiger zover mogelijk in te duwen (Tekening E).



Tekening E

Spuit met automatisch naaldbeveiligingssysteem

9. Laat de zuiger los en de naald zal automatisch uit de huid komen en in de beschermhuls terugschieten, waarna de spuit permanent geblokkeerd is (Tekening F).



Tekening F

Spuit met handmatig naaldbeveiligingssysteem

9. Houd de spuit na injectie met één hand vast aan de beschermhuls, houd met de andere hand de vingergreep vast en trek de spuit krachtig terug. Hierdoor laat de beschermhuls los. Schuif de beschermhuls over de spuit tot de beschermhuls over de naald vastzit. Dit is te zien op Foto 3 aan het begin van deze instructies

Gooi de gebruikte spuit niet weg met het huishoudelijk afval. Gooi deze weg volgens instructies van uw arts of apotheker.