

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni siringa preriempita (0,3 ml) contiene 1,5 mg di fondaparinux sodico.

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, e di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale*

La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux dovrebbe essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1).

*Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale*

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1)

#### *Trattamento della trombosi venosa superficiale*

La dose di fondaparinux raccomandata è pari a 2,5 mg al giorno, somministrata con iniezione sottocutanea. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliono farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione.

- *Pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive*

Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi.

#### *Categorie particolari di pazienti*

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età  $\geq 75$  anni e/o di peso  $< 50$  kg e/o con insufficienza renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min.

La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Insufficienza renale -*

- *Prevenzione del TEV* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina  $> 50$  ml/min).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux non deve essere usato nei pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina  $> 50$  ml/min). La sicurezza e l'efficacia dell'1,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Insufficienza epatica -*

- *Prevenzione del TEV* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux non sono state studiate nei pazienti con insufficienza epatica grave, di conseguenza l'uso di fondaparinux non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

*Basso peso corporeo*

- *Prevenzione del TEV* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Nei pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux, di conseguenza fondaparinux non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

*Modo di somministrazione*

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- grave insufficienza renale definita come clearance della creatinina < 20 ml/min.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

*Emorragie*

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm<sup>3</sup>), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

- *Per la prevenzione del TEV* - Agenti che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.
- *Per il trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti cui sono somministrati contemporaneamente altri medicinali che aumentano il rischio di emorragia.

### *Pazienti con trombosi venosa superficiale*

Prima di iniziare il trattamento con fondaparinux deve essere confermata la presenza di trombosi venosa superficiale a distanza maggiore di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale e deve essere esclusa la presenza di TVP mediante ultrasonografia per compressione (CUS) o altre metodiche obiettive. Non ci sono dati relativi all'uso di fondaparinux 2,5 mg nei pazienti con trombosi venosa superficiale associata a TVP concomitante o con trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg non sono state studiate nei seguenti gruppi: pazienti con trombosi venosa superficiale dopo terapia sclerosante o come conseguenza di una linea endovenosa, pazienti con una storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi, pazienti con una storia di malattia venosa tromboembolica nei precedenti 6 mesi, o pazienti con un tumore attivo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### *Anestesia spinale/epidurale*

Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesi spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi.

### *Pazienti anziani*

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

### *Basso peso corporeo*

- *Prevenzione del TEV* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Non ci sono dati clinici a disposizione per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

### *Insufficienza renale*

- *Prevenzione del TEV* - E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni. I pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa nel range tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 1,5 mg non sono state studiate.

### *Insufficienza epatica grave*

- *Prevenzione del TEV* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con insufficienza epatica grave deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Non ci sono dati clinici disponibili per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale nei pazienti con

insufficienza epatica grave. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

### **Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina**

Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

#### *Allergia al lattice*

Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

#### *Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante*

Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.

Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### **Gravidanza**

Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario.

### **Allattamento al seno**

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

### **Fertilità**

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux 2,5 mg è stata valutata su 3.595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni, in 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana, in 1.407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni, e in 425 pazienti di pertinenza medica (non sottoposti a trattamenti chirurgici) a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni.

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ) e secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità; tali reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico e medico.

| <b>Organi/Apparati<br/>Classificazione<br/>MedDRA</b>    | <b>Reazioni avverse in pazienti<br/>sottoposti a chirurgia ortopedica<br/>maggiore degli arti inferiori e/o<br/>chirurgia addominale</b>  | <b>Reazioni avverse in pazienti<br/>di pertinenza medica(non<br/>sottoposti a trattamenti<br/>chirurgici)</b>      |
|--|---|--|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i>                         | <i>Raro</i> : infezione della ferita chirurgica   |  |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>            | <i>Comune</i> : emorragia post-operatoria, anemia<br><i>Non comune</i> : sanguinamento (epistassi, gastrointestinale, emottisi, ematuria, ematomi) trombocitopenia, porpora, trombocitemia, anomalie piastriniche, alterazioni della coagulazione | <i>Comune</i> : sanguinamento (ematomi, ematuria, emottisi, sanguinamento gengivale)<br><i>Non comune</i> : anemia |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i>                  | <i>Raro</i> : reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)   | <i>Raro</i> : reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)    |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>       | <i>Raro</i> : ipopotassiemia  |  |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>                     | <i>Raro</i> : ansia, sonnolenza, vertigini, capogiri, cefalea, confusione   |  |
| <i>Patologie vascolari</i>                               | <i>Raro</i> : ipotensione   |  |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | <i>Raro</i> : dispnea, tosse  | <i>Non comune</i> : dispnea  |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>                       | <i>Non comune</i> : nausea, vomito<br><i>Raro</i> : dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea   |  |
| <i>Patologie epatobiliari</i>                            | <i>Non comune</i> : aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica<br><i>Raro</i> : bilirubinemia   |  |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>   | <i>Non comune</i> : rash, prurito   | <i>Non comune</i> : rash, prurito  |

|   |   |                                    |
|---|---|------------------------------------|
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | <i>Non comune:</i> edema, edema periferico, febbre, secrezione della ferita<br><i>Raro:</i> dolore toracico, affaticamento, vampate di calore, dolore alle gambe, edema genitale, arrossamenti, sincope | <i>Non comune:</i> dolore toracico |
|---|---|------------------------------------|

In altri studi o nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicanze emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmateresi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.  
Codice ATC: B01AX05.

#### Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

#### Studi clinici

**Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni:** il programma clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici

venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8.000 pazienti (frattura dell'anca - 1.711, sostituzione dell'anca - 5.829, chirurgia maggiore del ginocchio - 1.367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico.

In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54%-95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento.

Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina.

**Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana:** in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21 ±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo.

**Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali:** in uno studio clinico in doppio cieco, 2.927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il 69% dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95% CI) = -25,8% (-49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina.

Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina.

**Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute:**

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età  $\geq 60$  anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo.

**Trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale acuta sintomatica spontanea senza Trombosi Venosa Profonda concomitante (TVP)**

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (CALISTO) ha incluso 3002 pazienti con trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata agli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm, confermata da ultrasonografia per compressione (CUS). I pazienti non erano inclusi se avevano TVP concomitante o una trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. I pazienti erano esclusi se avevano insufficienza epatica grave, insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $<30$  ml/min), basso peso corporeo ( $<50$  kg), tumore attivo, EP sintomatica o una storia recente di TVP/EP ( $<6$  mesi) o trombosi venosa superficiale ( $<90$  giorni), o trombosi venosa superficiale associata a terapia sclerosante o a complicanze di una linea endovenosa, oppure se ad elevato rischio di sanguinamento.

I pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o placebo per 45 giorni in aggiunta a calze elastiche, analgesici e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per uso topico. Il follow-up è continuato fino al Giorno 77. La popolazione dello studio era per il 64% femmina, con un'età mediana di 58 anni, il 4,4% aveva la clearance della creatinina  $<50$  ml/min.

L'outcome primario di efficacia, un outcome composito di EP sintomatica, TVP sintomatica, estensione di trombosi venosa superficiale sintomatica, ricorrenza di trombosi venosa superficiale sintomatica, o Morte al Giorno 47, era significativamente ridotto dal 5,9% nei pazienti del gruppo placebo allo 0,9% in quelli che ricevevano fondaparinux 2,5 mg (riduzione del rischio relativo: 85,2%; 95% IC, 73,7% a 91,7% [ $p<0,001$ ]).

Anche l'incidenza di ciascuna componente tromboembolica dell'outcome primario era significativamente ridotta nei pazienti del gruppo fondaparinux come di seguito descritto: EP sintomatica [0 (0%) vs 5 (0,3%) ( $p=0,031$ )], TVP sintomatica [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); riduzione del rischio relativo 83,4% ( $p<0,001$ )], estensione della trombosi venosa superficiale sintomatica [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); riduzione del rischio relativo 92,2% ( $p<0,001$ )], ricorrenza della trombosi venosa superficiale sintomatica [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); riduzione del rischio relativo 79,2% ( $p<0,001$ )].

I tassi di mortalità erano bassi e simili tra i gruppi di trattamento con 2 (0,1%) morti nel gruppo fondaparinux *versus* 1 (0,1%) morte nel gruppo placebo.

L'efficacia è stata mantenuta fino al Giorno 77 ed era consistente in tutti i sottogruppi predefiniti inclusi i pazienti con vene varicose ed i pazienti con trombosi venosa superficiale localizzata sotto al ginocchio.

I sanguinamenti maggiori durante il trattamento si sono verificati in 1 (0,1%) paziente in trattamento con fondaparinux ed in 1 (0,1%) paziente in trattamento con placebo. Sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori si sono verificati in 5 (0,3%) pazienti in trattamento con fondaparinux ed in 8 (0,5%) pazienti in placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$  media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di  $C_{max}$  vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di  $C_{max}$  e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,39 (31%),  $T_{max}$  (h) - 2,8 (18%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,50 (32%),  $C_{min}$  (mg/l) - 0,19 (58%).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

### Biotrasformazione

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

### Categorie particolari di pazienti:

**Popolazione pediatrica** - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti per la prevenzione di TEV o per il trattamento della trombosi venosa superficiale.

**Pazienti anziani** - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni.

**Insufficienza renale** - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi

valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave.

*Sesso* - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

*Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

*Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

*Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la  $C_{max}$  totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico.

Arixtra è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore giallo e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con un pistone giallo e un sistema di sicurezza manuale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago delle siringhe preriempite di Arixtra è stato disegnato con un sistema di sicurezza per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,5 ml) contiene 2,5 mg di fondaparinux sodico.

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale*

La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. Nella chirurgia dell'anca il trattamento con fondaparinux deve essere prolungato fino a ulteriori 24 giorni. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux deve essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1).

*Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale*

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1)

*Trattamento dell'angina instabile/ infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)*

La dose raccomandata di fondaparinux è pari a 2,5 mg al giorno, somministrati per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica standard, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal UA/NSTEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse due ore dalla rimozione del catetere.

*Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)*

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata in endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica non-primaria, durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica standard, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal STEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse tre ore dalla rimozione del catetere.

- *Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG)*

Nei pazienti STEMI o UA/NSTEMI che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico(CABG), fondaparinux, quando possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti l'intervento e può essere ri-somministrato 48 ore dopo l'intervento chirurgico.

*Trattamento della trombosi venosa superficiale*

La dose di fondaparinux raccomandata è pari a 2,5 mg al giorno, somministrata con iniezione sottocutanea. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea degli arti inferiori, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo

l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliono farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione.

- *Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o ad altre procedure invasive*

Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi.

#### Categorie particolari di pazienti

##### *Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi a seguito di intervento chirurgico*

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età  $\geq 75$  anni e/o di peso  $< 50$  kg e/o con insufficienza renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min.

La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insufficienza renale*

- *Profilassi degli eventi tromboembolici venosi* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno. Nessuna riduzione del dosaggio è richiesta nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina  $> 50$  ml/min).
- *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* – Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio per i pazienti con clearance della creatinina  $> 20$  ml/min.
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale*– Fondaparinux non deve essere usato nei pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina  $> 50$  ml/min). La sicurezza e l'efficacia dell'1,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insufficienza epatica*

- *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux non sono state studiate nei pazienti con insufficienza epatica grave, di conseguenza l'uso di fondaparinux non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

### *Basso peso corporeo*

- *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Nei pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux, di conseguenza fondaparinux non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

- *Somministrazione sottocutanea*  
Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.
- *Somministrazione endovenosa (per la prima dose solo in pazienti con STEMI)*  
La somministrazione endovenosa deve essere effettuata o attraverso una linea intravenosa già esistente o direttamente utilizzando un piccolo volume (25 o 50 ml in mini-sacca) di soluzione salina allo 0,9%. Al fine di evitare eventuali perdite di medicinale, quando si utilizza una siringa preriempita, non deve essere espulsa la bolla d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. La cannula endovenosa deve essere ben lavata con soluzione salina dopo l'iniezione per assicurare che tutto il medicinale venga somministrato. Qualora venga somministrata con una mini-sacca, l'infusione deve essere effettuata nel tempo di 1-2 minuti.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- grave insufficienza renale caratterizzata da clearance della creatinina < 20 ml/min.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Fondaparinux non deve essere somministrato per via intramuscolare.

#### *Emorragie*

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm<sup>3</sup>), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, gli Agenti che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza a fondaparinux. Tali agenti comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o

clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

*Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono in corso di trattamento contemporaneo con altri agenti che aumentano il rischio di emorragia (come gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa o i trombolitici).

*Per il trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti cui sono somministrati contemporaneamente altri prodotti medicinali che aumentano il rischio di emorragia.

#### *PCI e rischio di formazione di trombi nel catetere guida*

Nei pazienti con STEMI che sono sottoposti a PCI primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux prima e durante l'intervento stesso.

Analogamente, nei pazienti UA/NSTEMI in pericolo di vita che richiedano una rivascularizzazione urgente, l'uso di fondaparinux non è raccomandato prima e durante l'intervento di PCI. Questi sono pazienti con angina refrattaria o ricorrente associata a deviazioni dinamiche del tratto ST, insufficienza cardiaca, aritmia a rischio di vita o instabilità emodinamica.

Nei pazienti UA/NSTEMI e STEMI sottoposti ad intervento di PCI non primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux come unico anticoagulante durante la PCI, a causa di un incremento nel rischio di trombi nel catetere guida (vedere studi clinici al paragrafo 5.1). Di conseguenza, durante la PCI non primaria deve essere utilizzata eparina non frazionata (ENF), in accordo con la pratica clinica standard (vedere posologia al paragrafo 4.2).

#### *Pazienti con trombosi venosa superficiale*

Prima di iniziare il trattamento con fondaparinux deve essere confermata la presenza di trombosi venosa superficiale a distanza maggiore di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale e deve essere esclusa la presenza di TVP concomitante mediante ultrasonografia per compressione (CUS) o altre metodiche obiettive. Non ci sono dati relativi all'uso di fondaparinux 2,5 mg nei pazienti con trombosi venosa superficiale associata a TVP concomitante o con trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg non sono state studiate nei seguenti gruppi: pazienti con trombosi venosa superficiale dopo terapia sclerosante o come conseguenza di una linea endovenosa, pazienti con una storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi, pazienti con una storia di malattia venosa tromboembolica nei precedenti 6 mesi, o pazienti con un tumore attivo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

#### *Anestesia spinale/epidurale*

Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesie spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi.

#### *Pazienti anziani*

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

#### *Basso peso corporeo*

- *Prevenzione del TEV e trattamento di UA/NSTEMI e STEMI*- I pazienti con peso corporeo < 50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Non ci sono dati clinici a disposizione per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi superficiale venosa in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Insufficienza renale*

E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni.

- *Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV)* - I pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e di TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.
- *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI sono disponibili solo dati clinici limitati sull'uso di fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera, in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 30 ml/min. Di conseguenza è compito del medico stabilire se il beneficio del trattamento sia maggiore del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale* – Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa nel range tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 1,5 mg non sono state studiate.

#### *Insufficienza epatica grave*

- *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con insufficienza epatica grave deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).
- *Trattamento della trombosi venosa superficiale*– Non ci sono dati clinici disponibili per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale nei pazienti con insufficienza epatica grave. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina*

Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

#### *Allergia al lattice*

Il copri-ago della siringa preriempita può contenere lattice di gomma naturale secco che possiede il potenziale per provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto

trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

#### *Proseguimento del trattamento con un altro farmaco anticoagulante*

Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.

Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario.

### Allattamento al seno

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux.

L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux 2,5 mg è stata valutata su

- 3.595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni,
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana,
- 1.407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni,
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni,
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI,
- 6.036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI.

Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ) e secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità; tali reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico e medico.

| <b>Organi/Apparati<br/>Classificazione MeDRA</b>                                | <b>Reazioni avverse in pazienti<br/>sottoposti a chirurgia ortopedica<br/>maggiore degli arti inferiori e/o<br/>chirurgia addominale</b>  | <b>Reazioni avverse in pazienti<br/>di pertinenza medica</b>   |
|---|---|--|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i>  | <i>Raro</i> : infezione della ferita chirurgica   |  |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>                                   | <i>Comune</i> : emorragia post-operatoria, anemia<br><i>Non comune</i> : sanguinamento (epistassi, gastrointestinale, emottisi, ematuria, ematomi) trombocitopenia, porpora, trombocitemia, anomalie piastriniche, alterazioni della coagulazione | <i>Comune</i> : sanguinamento (ematomi, ematuria, emottisi, sanguinamento gengivale)<br><i>Non comune</i> : anemia |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i>   | <i>Raro</i> : reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)   | <i>Raro</i> : reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)    |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>                              | <i>Raro</i> : ipopotassiemia  |  |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>  | <i>Raro</i> : ansia, sonnolenza, vertigini, capogiri, cefalea, confusione   |  |
| <i>Patologie vascolari</i>  | <i>Raro</i> : ipotensione   |  |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>                        | <i>Raro</i> : dispnea, tosse  | <i>Non comune</i> : dispnea  |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>  | <i>Non comune</i> : nausea, vomito<br><i>Raro</i> : dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea   |  |
| <i>Patologie epatobiliari</i>   | <i>Non comune</i> : aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica<br><i>Raro</i> : bilirubinemia   |  |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                          | <i>Non comune</i> : rash, prurito,  | <i>Non comune</i> : rash, prurito  |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | <i>Non comune</i> : edema, edema periferico, febbre, secrezione della ferita<br><i>Raro</i> : dolore toracico, affaticamento, vampate di calore, dolore alle gambe, edema genitale, arrossamenti, sincope   | <i>Non comune</i> : dolore toracico  |

In altri studi o nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali.

Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con le reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Il sanguinamento è stato l'evento più comunemente riportato nei pazienti con UA/NSTEMI e STEMI. L'incidenza di sanguinamento maggiore aggiudicato è stata del 2,1% (fondaparinux) vs 4,1% (enoxaparina) fino al giorno 9 compreso nello studio di fase III UA/NSTEMI, e l'incidenza

dell'emorragia grave aggiudicata secondo i criteri TIMI modificati è stata dell'1,1% (fondaparinux) vs 1,4% (controllo [ENF/placebo]) fino al giorno 9 compreso nello studio STEMI di fase III.

Nello studio di fase III UA/NSTEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti in trattamento con fondaparinux) sono stati cefalea, dolore toracico e fibrillazione atriale.

Nello studio di fase III condotto in pazienti con STEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti trattati con fondaparinux) sono stati fibrillazione atriale, febbre, dolore toracico, cefalea, tachicardia ventricolare, vomito, e ipotensione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.  
Codice ATC: B01AX05.

#### Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

#### Studi clinici

**Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni:** il programma clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici

venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8.000 pazienti (frattura dell'anca - 1.711, sostituzione dell'anca - 5.829, chirurgia maggiore del ginocchio - 1.367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico.

In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54% - 95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento.

Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina.

**Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana:** in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21 ±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo.

**Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali:** in uno studio clinico in doppio cieco, 2.927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il 69% dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95% CI) = -25,8% (-49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina.

Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina.

**Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute:**

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età  $\geq 60$  anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo.

**Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)**

OASIS 5 è uno studio in doppio cieco, randomizzato, di non-inferiorità, con fondaparinux 2,5 mg somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, verso enoxaparina 1 mg/kg per via sottocutanea due volte al giorno, in circa 20.000 pazienti con UA/NSTEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento medico standard per UA/NSTEMI, con il 34% di pazienti sottoposti a PCI ed il 9% sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG). La durata media del trattamento è stata di 5,5 giorni nel gruppo trattato con fondaparinux e di 5,2 giorni nel gruppo trattato con enoxaparina. Quando è stata effettuata una PCI, i pazienti sono stati trattati o con fondaparinux per via endovenosa (pazienti con fondaparinux) oppure con eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa in base al peso (pazienti con enoxaparina) come terapia aggiuntiva, in base al momento di somministrazione dell'ultima dose per via sottocutanea e all'uso pianificato di inibitori del fattore GP IIb/IIIa. L'età media dei pazienti era di 67 anni, e circa il 60% dei pazienti aveva almeno 65 anni. Circa il 40% e il 17% dei pazienti aveva una insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min) o moderata (clearance della creatinina da  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min), rispettivamente.

L'endpoint primario era un endpoint composito di morte, infarto del miocardio (MI) ed ischemia refrattaria (RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione. Tra i pazienti del gruppo trattato con fondaparinux, il 5,8% ha avuto un evento entro il giorno 9 in confronto con il 5,7% dei pazienti trattati con enoxaparina (hazard ratio 1,01; 95% CI= 0,90-1,13, limite di non inferiorità ad una coda valore della  $p= 0,003$ ).

Entro il giorno 30, l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata significativamente ridotta dal 3,5% dell'enoxxaparina al 2,9% di fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% CI= 0,71-0,97,  $p= 0,02$ ). Gli effetti sull'incidenza dell'infarto del miocardio e della ischemia refrattaria non erano statisticamente differenti tra i gruppi di trattamento con fondaparinux ed enoxaparina.

Al giorno 9 l'incidenza dei sanguinamenti maggiori nei gruppi fondaparinux ed enoxaparina è stata del 2,1% e 4,1%, rispettivamente (hazard ratio 0,52; 95% CI= 0,44-0,61,  $p<0,001$ ).

I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sui sanguinamenti maggiori erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da insufficienza renale, i pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine o inibitori del fattore GP IIb/IIIa).

Nel sottogruppo di pazienti trattati con fondaparinux o enoxaparina sottoposti a PCI, l'8,8% e l'8,2% dei pazienti rispettivamente, sono deceduti o hanno avuto infarto miocardico/ischemia refrattaria (MI/RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione (hazard ratio 1,08; 95% CI= 0,92- 1,27). In questo sottogruppo, l'incidenza di sanguinamento maggiore con fondaparinux ed enoxaparina al giorno 9 è stata pari a 2,2% e 5,0%, rispettivamente (hazard ratio 0,43; 95% CI= 0,33- 0,57). In soggetti sottoposti a PCI l'incidenza dei trombi imputati al catetere guida è stata pari a 1,0% vs 0,3% nei pazienti del gruppo fondaparinux vs i pazienti del gruppo enoxaparina, rispettivamente.

## Trattamento dell'angina instabile (UA) o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (NSTEMI) in pazienti sottoposti a PCI successiva con aggiunta di ENF

In uno studio di 3235 pazienti ad elevato rischio di UA/NSTEMI per i quali era in programma angiografia e trattamento con fondaparinux in aperto (OASIS 8/FUTURA), i 2026 pazienti nei quali era indicata la PCI sono stati randomizzati a ricevere una delle due dosi aggiuntive di ENF in doppio-cieco. Tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg per via sottocutanea, una volta al giorno fino ad un massimo di 8 giorni, oppure fino a dimissione ospedaliera. I pazienti randomizzati hanno ricevuto sia il regime a "basse dosi" di ENF (50 U/kg indipendentemente dall'uso pianificato di GPIIb/IIIa; non ACT guidato) oppure ENF a "dosi standard" (nessun uso di GPIIb/IIIa: 85 U/kg, ACT guidato; uso pianificato di GPIIb/IIIa: 60U/kg, ACT guidato) immediatamente prima dell'inizio della PCI.

Le caratteristiche di base e la durata del trattamento con fondaparinux erano confrontabili in entrambi i gruppi di ENF. Nei soggetti randomizzati a ricevere "ENF a dosi standard" o "ENF a basse dosi" la dose mediana di ENF è stata di 85 U/kg e 50 U/kg, rispettivamente.

L'outcome primario era un outcome composito di sanguinamento maggiore e minore peri-PCI (definita come tempo di randomizzazione fino a 48 ore dopo la PCI), o complicanze maggiori al sito vascolare di accesso.

| Esiti  | Incidenza                     |                                  | Odds Ratio <sup>1</sup><br>(95% CI) | p-value |
|--|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
|  | Basse dosi di ENF<br>N = 1024 | Dosi Standard di ENF<br>N = 1002 |                                     |         |
| Primario<br>Sanguinamento maggiore e minore peri-PCI, o complicanze maggiori al sito vascolare di accesso. | 4,7%                          | 5,8%                             | 0,80 (0,54, 1,19)                   | 0,267   |
| Secondario   |                               |                                  |                                     |         |
| Sanguinamenti maggiori peri-PCI  | 1,4%                          | 1,2%                             | 1,14 (0,53, 2,49)                   | 0,734   |
| Sanguinamenti minori peri-PCI  | 0,7%                          | 1,7%                             | 0,40 (0,16, 0,97)                   | 0,042   |
| Complicanze maggiori al sito vascolare di accesso.   | 3,2%                          | 4,3%                             | 0,74 (0,47, 1,18)                   | 0,207   |
| Sanguinamenti maggiori peri-PCI o decesso, IM o RVB al Giorno 30   | 5,8%                          | 3,9%                             | 1,51 (1,0, 2,28)                    | 0,051   |
| decesso, IM o RVB al Giorno 30   | 4,5%                          | 2,9%                             | 1,58 (0,98, 2,53)                   | 0,059   |

1: Odds ratio: Basse Dosi/ Dosi Standard

Nota: IM – infarto del miocardio. RVB – rivascularizzazione del vaso bersaglio

L'incidenza di trombi imputabili al catetere guida è stata dello 0,1% (1/1002) e dello 0,5% (5/1024), nei pazienti randomizzati a ricevere "dosi standard" e "basse dosi" di ENF durante la PCI, rispettivamente.

Quattro (0,3%) pazienti non randomizzati hanno sperimentato un trombo nel catetere diagnostico durante l'angiografia coronaria. Dodici (0,37%) dei pazienti arruolati hanno sperimentato trombi a livello della guaina arteriosa, 7 dei quali sono stati riportati durante l'angiografia mentre 5 sono stati riportati durante la PCI.

## Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)

OASIS 6 è uno studio randomizzato in doppio cieco per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno, rispetto alla cura classica (placebo (47%) o ENF (53%)) in circa 12.000 pazienti con STEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto i trattamenti standard per lo STEMI, inclusa la PCI primaria (31%), i trombolitici (45%) oppure nessuna terapia

di ripercussione (24%). Tra i pazienti trattati con un trombolitico, l'84% erano trattati con un agente non fibrino-specifico (principalmente con streptochinasi). La durata media del trattamento è stata di 6,2 giorni nel gruppo fondaparinux. L'età media dei pazienti era di 61 anni, e circa il 40% aveva almeno 65 anni. Circa il 40% ed il 14% dei pazienti aveva una insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min) o moderata (clearance della creatinina da  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min), rispettivamente.

L'endpoint primario era un endpoint composto di morte ed infarto del miocardio ricorrente (re-MI) entro 30 giorni dalla randomizzazione. L'incidenza di morte/re-infarto al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'11,1% nel gruppo di controllo al 9,7% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,86; 95% CI= 0,77- 0,96; p= 0,008). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con placebo (e cioè pazienti trattati con agenti non fibrinolitici specifici (77,3%), nessuna ripercussione (22%), agenti fibrinolitici specifici (0,3%), PCI primaria (0,4%)), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 era significativamente ridotta dal 14% con placebo all'11,3% (hazard ratio 0,80; 95% CI= 0,69- 0,93; p=0,003). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con eparine non frazionate (ENF) (pazienti trattati con PCI primaria (58,5%), agenti fibrinolitici specifici (13%), agenti non fibrinolitici specifici (2,6%) e nessuna ripercussione (25,9%)), gli effetti del fondaparinux e ENF sull'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non erano statisticamente differenti: 8,3% vs 8,7%, rispettivamente (hazard ratio 0,94; 95% CI= 0,79- 1,11; p= 0,460). Tuttavia, in questo strato, nel sottogruppo della popolazione sottoposta a trombolisi o nessuna ripercussione (e cioè pazienti non sottoposti a PCI primaria), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 14,3% con ENF al 11,5% con fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,64- 0,98; p=0,03).

Anche l'incidenza di mortalità per tutte le cause al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'8,9% per il gruppo di controllo al 7,8% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,87; 95% CI= 0,77- 0,98; p=0,02). La differenza in termini di mortalità era statisticamente significativa nello strato 1 (confronto con placebo) ma non nello strato 2 (confronto con ENF). I benefici in termini di mortalità mostrati nel gruppo trattato con fondaparinux venivano mantenuti fino alla fine del follow-up al giorno 180.

In pazienti che erano stati rivascolarizzati con un trombolitico, fondaparinux ha significativamente ridotto l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 dal 13,6% per il gruppo di controllo al 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,68- 0,93; p=0,003). Tra i pazienti che inizialmente non sono stati ripercusi, l'incidenza di morte/re-infarto al miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 15% del gruppo di controllo al 12,1% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,65- 0,97; p=0,023). In pazienti trattati con PCI primaria, l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non è stata statisticamente differente tra i due gruppi (6,0% nel gruppo fondaparinux vs 4,8% nel gruppo di controllo; hazard ratio 1,26; 95% CI= 0,96- 1,66).

Entro il giorno 9, l'1,1% dei pazienti trattati con fondaparinux e l'1,4% dei pazienti nel gruppo di controllo ha avuto una emorragia grave. Nei pazienti cui è stato somministrato un trombolitico, l'emorragia grave si è verificata nell'1,3% dei pazienti in terapia con fondaparinux e nel 2,0% dei pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti che inizialmente non sono stati ripercusi, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,2% nel gruppo fondaparinux vs 1,5% nel gruppo di controllo. Per pazienti che hanno ricevuto PCI primaria, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,0% nel gruppo fondaparinux vs il 0,4% nel gruppo di controllo.

In soggetti sottoposti a PCI primaria l'incidenza di trombi imputabili al catetere guida è stata dell'1,2% vs 0% nel gruppo fondaparinux vs gruppo controllo, rispettivamente.

I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sull'emorragia grave erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da insufficienza renale, pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine).

### **Trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale acuta sintomatica spontanea senza Trombosi Venosa Profonda concomitante (TVP)**

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (CALISTO) ha incluso 3002 pazienti con trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata agli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm, confermata da ultrasonografia. I pazienti non erano inclusi se avevano TVP concomitante o una trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. I pazienti erano esclusi se avevano insufficienza epatica grave, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), basso peso corporeo (<50 kg), tumore attivo, EP sintomatica o una storia recente di TVP/EP (<6 mesi) o trombosi venosa superficiale (<90 giorni), o trombosi venosa superficiale associata a terapia sclerosante o a complicanze di una linea endovenosa, oppure se ad elevato rischio di sanguinamento.

I pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o placebo per 45 giorni in aggiunta a calze elastiche, analgesici e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per uso topico. Il follow-up è continuato fino al Giorno 77. La popolazione dello studio era per il 64% femmina, con un'età mediana di 58 anni, il 4,4% aveva la clearance della creatinina <50 ml/min.

L'outcome primario di efficacia, un outcome composito di EP sintomatica, TVP sintomatica, estensione di trombosi venosa superficiale sintomatica, ricorrenza di trombosi venosa superficiale sintomatica, o Morte fino al Giorno 47, era significativamente ridotto dal 5,9% nei pazienti del gruppo placebo allo 0,9% in quelli che ricevevano fondaparinux 2,5 mg (riduzione del rischio relativo: 85,2%; 95% IC, 73,7% a 91,7% [ $p<0,001$ ]).

Anche l'incidenza di ciascuna componente tromboembolica dell'outcome primario era significativamente ridotta nei pazienti del gruppo fondaparinux come di seguito descritto: EP sintomatica [0 (0%) vs 5 (0,3%) ( $p=0,031$ )], TVP sintomatica [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); riduzione del rischio relativo 83,4% ( $p<0,001$ )], estensione della trombosi venosa superficiale sintomatica [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); riduzione del rischio relativo 92,2% ( $p<0,001$ )], ricorrenza della trombosi venosa superficiale sintomatica [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); riduzione del rischio relativo 79,2% ( $p<0,001$ )].

I tassi di mortalità erano bassi e simili tra i gruppi di trattamento con 2 (0,1%) morti nel gruppo fondaparinux versus 1 (0,1%) morte nel gruppo placebo.

L'efficacia è stata mantenuta fino al Giorno 77 ed era consistente in tutti i sottogruppi predefiniti inclusi i pazienti con vene varicose ed i pazienti con trombosi venosa superficiale localizzata sotto al ginocchio.

I sanguinamenti maggiori durante il trattamento si sono verificati in 1 (0,1%) paziente in trattamento con fondaparinux ed in 1 (0,1%) paziente in trattamento con placebo. Sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori si sono verificati in 5 (0,3%) pazienti in fondaparinux ed in 8 (0,5%) pazienti in trattamento con placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$  media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di  $C_{max}$  vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera per via sottocutanea lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di  $C_{max}$  e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,39 (31%),  $T_{max}$  (h) - 2,8 (18%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura

dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,50 (32%),  $C_{min}$  (mg/l) - 0,19 (58%).

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

#### *Biotrasformazione*

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

#### Categorie particolari di pazienti:

*Popolazione pediatrica* - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti per la prevenzione di TEV o per il trattamento della trombosi venosa superficiale o nella sindrome coronarica acuta (ACS).

*Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni.

*Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave.

*Sesso* - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

*Razza* -Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

*Peso corporeo*- La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

*Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la  $C_{max}$  totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Qualora il fondaparinux sodico sia aggiunto in una mini-sacca di soluzione salina allo 0,9% esso deve essere idealmente infuso immediatamente, anche se può essere mantenuto a temperatura ambiente per un periodo di tempo fino alle 24 ore.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico.

Arixtra è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore blu e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone blu e un sistema di sicurezza manuale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. La somministrazione endovenosa deve essere fatta o attraverso una via endovenosa già esistente oppure usando un piccolo volume (25 o 50 ml) allo 0,9 % di soluzione salina in mini-sacca.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale.

Le istruzioni relative all'autosomministrazione dell'iniezione sottocutanea sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago delle siringhe preriempite di Arixtra è stato disegnato con un sistema di sicurezza per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 5 mg di fondaparinux sodico in 0,4 ml di soluzione iniettabile

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta, eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo  $< 50$  kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo  $> 100$  kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

#### Categorie particolari di pazienti

*Pazienti anziani* - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età  $\geq 75$  anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

*Insufficienza renale* - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo ( $> 100$  kg) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

*Insufficienza epatica* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

#### *Emorragie*

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50.000/mm<sup>3</sup>), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (< 3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

### *Anestesia spinale/epidurale*

Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

### *Pazienti anziani*

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5%, rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6% e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4%, rispettivamente. fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

### *Basso peso corporeo*

L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo < 50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg. (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)

### *Insufficienza renale*

Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento di TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso dei trial clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

### *Insufficienza epatica grave*

L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

### *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina*

Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

### *Allergia al lattice*

Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

##### **Allattamento al seno**

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

##### **Fertilità**

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ) e secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità.

| <b>Organi/Apparati Classificazione MedDRA</b>                                   | <b>Reazioni avverse in pazienti trattati per TEV <sup>(1)</sup></b>   |
|---|---|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>                                   | <i>Comune:</i> sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi)<br><i>Non comune:</i> anemia, trombocitopenia<br><i>Raro:</i> altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i>   | <i>Raro:</i> reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)  |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>                              | <i>Raro:</i> aumento dell'azoto non proteico <sup>(2)</sup>   |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>  | <i>Non comune:</i> cefalea<br><i>Raro:</i> capogiri   |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>  | <i>Non comune:</i> nausea, vomito<br><i>Raro:</i> dolore addominale   |
| <i>Patologie epatobiliari</i>   | <i>Non comune:</i> alterazione della funzionalità epatica, aumento degli enzimi epatici   |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                          | <i>Raro:</i> rash eritematoso, prurito  |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | <i>Non comune:</i> dolore, edema<br><i>Raro:</i> reazione al sito di iniezione  |

<sup>(1)</sup> Reazioni avverse isolate non sono state considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.

<sup>(2)</sup> Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.

Nel corso del periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di gastrite, stipsi, diarrea e bilirubinemia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.

Non sono vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.

Codice ATC: B01AX05.

### Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza, in misura clinicamente rilevante, i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni spontanee di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

### Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4.874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

#### *Trattamento della Trombosi Venosa Profonda*

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

#### **Trattamento dell'Embolia Polmonare**

Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata

per  $90 \pm 7$  giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

### **Studio pilota di dose – finding e di farmacocinetica di fondaparinux nei bambini con trombosi venosa profonda.**

In uno studio in aperto, è stato somministrato fondaparinux a 24 pazienti pediatriche (n=10, età compresa tra 1 e  $\leq 5$  anni di peso compreso tra 8 e 20 kg; n=7, età compresa tra 6 e  $\leq 12$  anni di peso compreso tra 17 e 47 kg e n=7, età compresa tra 13 e  $\leq 18$  anni di peso compreso tra 47 e 130 kg) con diagnosi di trombosi venosa al momento dell'ingresso nello studio.

La maggioranza dei pazienti era di origine Ispanica (67%) e 58% erano maschi. Fondaparinux è stato somministrato ad una dose iniziale di 0.1 mg/kg per via sottocutanea una volta al giorno e il dosaggio è stato aggiustato per raggiungere il picco della concentrazione di fondaparinux sodico da 0.5 a 1 mg/L dopo 4 ore. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 3,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto le concentrazioni prefissate di fondaparinux 4 ore dopo la prima dose di fondaparinux. Due pazienti hanno riportato sanguinamenti durante lo studio. Uno di loro ha avuto un'encefalopatia ipertensiva accompagnata da sanguinamento intracranico al 5° giorno di terapia; ciò ha comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux. Un sanguinamento minore a livello gastrointestinale è stato riportato in un altro paziente al 5° giorno di terapia, che ha comportato l'interruzione temporanea di fondaparinux. Non è possibile trarre alcuna conclusione relativamente all'efficacia clinica in questo studio non controllato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$  media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di  $C_{max}$  vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di  $C_{max}$  e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,39 (31%),  $T_{max}$  (h) - 2,8 (18%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,50 (32%),  $C_{min}$  (mg/l) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime

posologico proposto di 1 volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h) - 2,4 (8%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per  $C_{max}$  (mg/l), e 0,24 e 0,95 per  $C_{min}$  (mg/l).

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

#### *Biotrasformazione*

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

#### Categorie particolari di pazienti:

*Popolazione pediatrica* - Nei pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

*Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

*Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina > 80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

*Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

*Sesso* - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

*Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna

differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

*Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la  $C_{max}$  totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Arixtra 5 mg/0,4 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore arancio e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone arancio e un sistema di sicurezza manuale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 7,5 mg di fondaparinux sodico in 0,6 ml di soluzione iniettabile

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo  $< 50$  kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo  $> 100$  kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

#### Categorie particolari di pazienti

*Pazienti anziani* - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età  $\geq 75$  anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

*Insufficienza renale* - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo ( $> 100$  kg.) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $< 30$ ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

*Insufficienza epatica* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

#### *Emorragie*

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50 000/mm<sup>3</sup>), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri coagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (< 3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

#### *Anestesia spinale/epidurale*

Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

### *Pazienti anziani*

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

### *Basso peso corporeo*

L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo <50 kg, è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

### *Insufficienza renale*

Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0%, (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2) Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg.) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml-min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

### *Insufficienza epatica grave*

L'uso di fondaparinux dovrebbe essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

### *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina*

Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

### *Allergia al lattice*

Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### Allattamento al seno

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ) e secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità.

| <b>Organi/Apparati Classificazione MedDRA</b>                                   | <b>Reazioni avverse in pazienti trattati per TEV<sup>(1)</sup></b>  |
|---|---|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>                                   | <i>Comune:</i> sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi)<br><i>Non comune:</i> anemia, trombocitopenia<br><i>Raro:</i> altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i>   | <i>Raro:</i> reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)  |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>                              | <i>Raro:</i> aumento dell'azoto non proteico <sup>(2)</sup>   |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>  | <i>Non comune:</i> cefalea<br><i>Raro:</i> capogiri   |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>  | <i>Non comune:</i> nausea, vomito<br><i>Raro:</i> dolore addominale   |
| <i>Patologie epatobiliari</i>   | <i>Non comune:</i> alterazione della funzionalità epatica, aumento degli enzimi epatici   |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                          | <i>Raro:</i> rash eritematoso, prurito  |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | <i>Non comune:</i> dolore, edema<br><i>Raro:</i> reazione al sito di iniezione  |

<sup>(1)</sup> Eventi avversi isolati non sono stati considerati, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.

<sup>(2)</sup> Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.

Nel corso del periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di gastrite, stipsi, diarrea e bilirubinemia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.

Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.

Codice ATC: B01AX05.

### Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

### Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4,874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

#### **Trattamento della Trombosi Venosa Profonda**

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2 192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2-3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

#### **Trattamento dell'Embolia Polmonare**

Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatiche. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o trombolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 - 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti

della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per  $90 \pm 7$  giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

### **Studio pilota di dose – finding e di farmacocinetica di fondaparinux nei bambini con trombosi venosa profonda.**

In uno studio in aperto, è stato somministrato 24 pazienti pediatrici (n=10, età compresa tra 1 e  $\leq 5$  anni di peso compreso tra 8 e 20 kg; n=7, età compresa tra 6 e  $\leq 12$  anni di peso compreso tra 17 e 47 kg e n=7, età compresa tra 13 e  $\leq 18$  anni di peso compreso tra 47 e 130 kg) con diagnosi di trombosi venosa al momento dell'ingresso nello studio.

La maggioranza dei pazienti era di origine Ispanica (67%) e 58% erano maschi. Fondaparinux è stato somministrato ad una dose iniziale di 0.1 mg/kg per via sottocutanea una volta al giorno e il dosaggio è stato aggiustato per raggiungere il picco della concentrazione di fondaparinux sodico da 0.5 a 1 mg/L dopo 4 ore. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 3,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto le concentrazioni prefissate di fondaparinux 4 ore dopo la prima dose di fondaparinux. Due pazienti hanno riportato sanguinamenti durante lo studio. Uno di loro ha avuto un'encefalopatia ipertensiva accompagnata da sanguinamento intracranico al 5° giorno di terapia; ciò ha comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux. Un sanguinamento minore a livello gastrointestinale è stato riportato in un altro paziente al 5° giorno di terapia, che ha comportato l'interruzione temporanea di fondaparinux. Non è possibile trarre alcuna conclusione relativamente all'efficacia clinica in questo studio non controllato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa, Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$  media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di  $C_{max}$  vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di  $C_{max}$  e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,39 (31%),  $T_{max}$  (h) - 2,8 (18%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,50 (32%),  $C_{min}$  (mg/l) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo  $\geq 50$  kg,  $\leq 100$  kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di

fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h) - 2,4 (8%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per  $C_{max}$  (mg/l), e 0,24 e 0,95 per  $C_{min}$  (mg/l).

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

#### *Biotrasformazione*

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

#### Categorie particolari di pazienti:

*Popolazione pediatrica* - Nei pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

*Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

*Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

*Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

*Sesso* - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

*Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

*Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la  $C_{max}$  totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore rosso magenta e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone rosso magenta e un sistema di sicurezza manuale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arixtra 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di fondaparinux sodico in 0,8 ml di soluzione iniettabile

Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo  $< 50$  kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo  $> 100$  kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

#### Categorie particolari di pazienti

*Pazienti anziani* Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età  $\geq 75$  anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

*Insufficienza renale* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo ( $> 100$  kg.) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $< 30$ ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

*Insufficienza epatica* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo fondaparinux o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi
- endocardite batterica acuta
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

#### *Emorragie*

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50.000/mm<sup>3</sup>), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (<3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

### *Anestesia spinale/epidurale*

Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

### *Pazienti anziani*

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

### *Basso peso corporeo*

L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo < 50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

### *Insufficienza renale*

Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0%, (34/1132) 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2) Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg.) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml-min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

### *Insufficienza epatica grave*

L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

### *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina*

Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e generalmente non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

### *Allergia al lattice*

Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

##### **Allattamento al seno**

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

##### **Fertilità**

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2,517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ) e secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità.

| <b>Organi/Apparati Classificazione MedDRA</b>                                   | <b>Reazioni avverse in pazienti trattati per TEV<sup>(1)</sup></b>  |
|---|---|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>                                   | <i>Comune:</i> sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi)<br><i>Non comune:</i> anemia, trombocitopenia<br><i>Raro:</i> altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i>   | <i>Raro:</i> reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)  |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>                              | <i>Raro:</i> aumento dell'azoto non proteico <sup>(2)</sup>   |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>  | <i>Non comune:</i> cefalea<br><i>Raro:</i> capogiri   |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>  | <i>Non comune:</i> nausea, vomito<br><i>Raro:</i> dolore addominale   |
| <i>Patologie epatobiliari</i>   | <i>Non comune:</i> alterazione della funzionalità epatica, aumento degli enzimi epatici   |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                          | <i>Raro:</i> rash eritematoso, prurito  |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | <i>Non comune:</i> dolore, edema<br><i>Raro:</i> reazione al sito di iniezione  |

<sup>(1)</sup> Reazioni avverse isolate non sono state considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.

<sup>(2)</sup> Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.

Nel corso del periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di gastrite, stipsi, diarrea e bilirubinemia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.

Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmateresi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.

Codice ATC: B01AX05.

### Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux generalmente non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux.

### Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4,874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

#### **Trattamento della Trombosi Venosa Profonda**

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

#### **Trattamento dell'Embolia Polmonare**

Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dose terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2,184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3.

L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

### **Studio pilota di dose – finding e di farmacocinetica di fondaparinux nei bambini con trombosi venosa profonda.**

In uno studio in aperto, è stato somministrato 24 pazienti pediatriche (n=10, età compresa tra 1 e ≤ 5 anni di peso compreso tra 8 e 20 kg; n=7, età compresa tra 6 e ≤ 12 anni di peso compreso tra 17 e 47 kg e n=7, età compresa tra 13 e ≤ 18 anni di peso compreso tra 47 e 130 kg) con diagnosi di trombosi venosa al momento dell'ingresso nello studio.

La maggioranza dei pazienti era di origine Ispanica (67%) e 58% erano maschi. Fondaparinux è stato somministrato ad una dose iniziale di 0.1 mg/kg per via sottocutanea una volta al giorno e il dosaggio è stato aggiustato per raggiungere il picco della concentrazione di fondaparinux sodico da 0.5 a 1 mg/L dopo 4 ore. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 3,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto le concentrazioni prefissate di fondaparinux 4 ore dopo la prima dose di fondaparinux. Due pazienti hanno riportato sanguinamenti durante lo studio. Uno di loro ha avuto un'encefalopatia ipertensiva accompagnata da sanguinamento intracranico al 5° giorno di terapia; ciò ha comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux. Un sanguinamento minore è stato riportato in un altro paziente al 5° giorno di terapia, che ha comportato l'interruzione temporanea di fondaparinux. Non è possibile trarre alcuna conclusione relativamente all'efficacia clinica in questo studio non controllato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono stati appropriati per questo uso. Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$  media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di  $C_{max}$  vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di  $C_{max}$  e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,39 (31%),  $T_{max}$  (h) - 2,8 (18%) e  $C_{min}$  (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 0,50 (32%),  $C_{min}$  (mg/l) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono:  $C_{max}$  (mg/l) - 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h) - 2,4 (8%) e  $C_{min}$

(mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per  $C_{max}$  (mg/l) e 0,24 e 0,95 per  $C_{min}$  (mg/l).

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine.

#### *Biotrasformazione*

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

#### Categorie particolari di pazienti:

*Popolazione pediatrica* - Nei pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

*Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

*Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina > 80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

*Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

*Sesso* - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

*Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna

differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

*Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la  $C_{max}$  totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Arixtra 10 mg/0,8 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe:

- siringa con pistone di colore viola e con un sistema di sicurezza automatico
- siringa con pistone viola e con un sistema di sicurezza manuale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione**

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Aspen Notre Dame de Bondeville  
1, rue de l'Abbaye  
76960 Notre Dame de Bondeville  
Francia

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.