

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Fondaparinuks sodyum 7.5 mg

**Yardımcı maddeler:**

Sodyum klorür 4.6 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır şırınga.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji:**

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

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

### **Uygulama şekli:**

ARIXTRA, hasta uzanır durumdayken derin subkütan enjeksiyonla uygulanır. Uygulama sağ ve sol anteriolateral ile sağ ve sol posteriolateral karın duvarı arasında dönüşümlü olarak yapılmalıdır. Kullanıma hazır şırınga kullanılırken tıbbi ürün kaybını önlemek için enjeksiyondan önce şırınga içindeki hava kabarcığı dışarı çıkarılmamalıdır. İğne, baş parmak ve işaret parmağı arasında tutulan deri boğumuna dikey olarak tümüyle batırılmalıdır. Deri boğumunun tutulması enjeksiyon boyunca sürdürülmelidir (*bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler*).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

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

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

ARIXTRA'nın farmakokinetik özellikleri, karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

17 yaşın altındaki hastalarda ARIXTRA'nın güvenilirliği ve etkinliği araştırılmamıştır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaşında ve üzeri hastalarda ARIXTRA dikkatli kullanılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

ARIXTRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Fondaparinuxa veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Klinik yönden belirgin aktif kanaması olanlarda
- Akut bakteriyel endokardit
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dak)
- ARIXTRA tedavisi sırasında in vitro pıhtılaşma testi pozitif sonuç vermiş olan trombositopeni hastalarında
- Kalça kırığı, kalça replasman veya diz replasman ve abdominal cerrahi uygulanan 50 kg'ın altındaki ARIXTRA profilaktik tedavisi gören hastalarda

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Spinal/Epidural Hematoma**

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

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

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

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

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

##### **Kanama**

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

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

##### **Spinal/Epidural anestezi**

ARIXTRA kullanımıyla eş zamanlı olarak uygulanan spinal/epidural anestezinin veya spinal ponksiyonun, uzun süreli veya kalıcı paralizasyon ile sonuçlanabileceği göz ardı edilemez. Seyrek görülen bu olayların gelişme riski, postoperatif kalıcı epidural kateter kullanımı veya hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımıyla daha yüksek olabilir.

##### **Yaşlı hastalar**

Yaşlı popülasyon artmış kanama riski altındadır. Böbrek fonksiyonları genellikle yaşla azaldığı için, bu hastalarda eliminasyon azalabilir ve fondaparinuksa maruziyet artabilir (*bkz.*

*Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*). ARIXTRA yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. *Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

#### Düşük vücut ağırlığı

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

#### Böbrek yetmezliği

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

#### Şiddetli karaciğer yetmezliği

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

#### Trombositopeni

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

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

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

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

ARIXTRA kanama riskini artırma ihtimali olan ilaçlarla birlikte uygulandığında kanama riski artar (bkz. *Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

ARIXTRA ile yapılan klinik çalışmalarda, oral antikoagülanlar (varfarin), ARIXTRA'nın farmakokinetiği ile etkileşime girmemiştir. 10 mg/0.8 mL'lik dozda kullanıldığı etkileşim çalışmalarında ARIXTRA varfarinin antikoagülasyon izleme (INR) aktivitesini etkilememiştir.

Trombosit agregasyon inhibitörleri (asetilsalisilik asit), NSAİD'ler (piroksikam) ve digoksin ARIXTRA'nın farmakokinetiği ile etkileşime girmemiştir. 10 mg/0.8 mL dozunda kullanıldığı etkileşim çalışmalarında ARIXTRA, ne asetilsalisilik asit veya piroksikam tedavisi altında kanama zamanını ne de kararlı durumdaki digoksin farmakokinetiğini etkilememiştir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi B.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Fondaparinux için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Hayvan çalışmalarında maruziyet sınırlı olduğundan, gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler yetersizdir.

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. ARIXTRA açıkça gerekli olmadığı sürece hamile kadınlara reçete edilmemelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Fondaparinuxun anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fondaparinuxun sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ARIXTRA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ARIXTRA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

Araştırmacı tarafından bildirilen ve ARIXTRA ile ilgili olma olasılığı olan advers olaylar ciddiyetlerindeki azalma sırasıyla, sıklık grupları çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) ve sistem organ sınıflarına göre aşağıda sıralanmıştır.

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın:	Kanama (gastrointestinal, hamatüri, hematoma, burun kanaması, hemoptiz, utero-vajinal kanama, hemartroz, oküler, purpura, morluk oluşumu)
Yaygın olmayan:	Anemi, trombositopeni
Seyrek:	Diğer kanamalar (hepatik, retroperitonel, intrakraniyal/intraserebral), trombositemi

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek:	Proteine bağlı olmayan (Npn)* nitrojen artışı
---------	---

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Baş ağrısı
Seyrek:	Baş dönmesi

## **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Bulantı, kusma
-----------------	----------------

## **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Anormal karaciğer fonksiyonları
-----------------	---------------------------------

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek:	Eritematöz döküntü, enjeksiyon yerinde reaksiyon
---------	--

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan:	Ağrı, ödem
Seyrek:	Alerjik reaksiyon

\*Üre, ürik asit, amino asit ve benzeri gibi protein olmayan nitrojenler için Npn standartları.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Tavsiye edilenden yüksek ARIXTRA dozları kanama riskinde artışa yol açabilir.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler:**

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik, Antikoagülan ilaçlar  
ATC Kodu B01A X05

Etki mekanizması

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

#### Farmakodinamik etkiler

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

Fondaparinuks, heparinin indüklediği trombositopenisi olan hastaların serumlarıyla çapraz reaksiyona girmez.

#### Klinik etkinlik ve güvenlilik

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

#### Derin ven trombozu'nun tedavisi

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

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

#### Pulmoner emboli tedavisi

Akut semptomatik PE tanısı doğrulanmış hastalar üzerinde yapılan randomize, açık etiket bir klinik çalışmada günde 1 kez subkütan yolla uygulanan 5 mg/0.4 mL (vücut ağırlığı 50 kg'ın altında), 7.5 mg/0.6 mL (vücut ağırlığı 50 - 100 kg arasında) veya 10 mg/ 0.8 mL (vücut ağırlığı 100 kg'dan yüksek) ARIXTRA ile anfraksiyone heparin IV bolus (5000 IU) uygulaması karşılaştırılmıştır; iv bolus uygulamasını takiben 1.5 - 2.5 kat aPTT kontrol

değerini sürdürmek için ayarlanan sürekli IV infüzyonu yapılmıştır. Toplam 2.184 hasta tedavi edilmiştir; her iki tedavi grubundaki hastalar en az 5 gün (ortalama 7 gün) tedavi görmüştür. İki tedavi grubu da genellikle 2 - 3'lük INR sağlamak için düzenli doz ayarlamaları yapılan çalışma ilacının ilk dozunun uygulanmasını takiben 72 saat içinde başlanan ve  $90 \pm 7$  gün devam ettirilen vitamin K antagonisti almıştır. Primer etkinlik sonlanma noktası, 97. güne kadar bildirilen doğrulanan semptomatik reküran fatal olmayan VTE ve fatal olan VTE'nin bileşimidir. Anfraksiyone heparin tedavisinin % 5.0'lik VTE oranına kıyasla ARIXTRA tedavisi % 3.8'lik VTE oranı ile ilişkilidir.

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler:

### Genel özellikler

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

#### Emilim:

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

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

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

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

#### Dağılım:

Fondaparinuksun dağılım hacmi sınırlıdır (7 - 11 L). İn vitro şartlarda fondaparinuks ATIII proteinine yüksek oranda ve spesifik olarak bağlanır (0.5 - 2mg/L arasındaki konsantrasyonlarda %97 - %98.6). Fondaparinuks, platelet faktör 4 (PF4) dahil diğer plazma proteinlerine önemli düzeyde bağlanmaz.



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

#### Biyotransformasyon:

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

Fondaparinuxs *in vitro* şartlarda CYP<sub>450</sub>'leri (CYP<sub>1A2</sub>, CYP<sub>2A6</sub>, CYP<sub>2C9</sub>, CYP<sub>2C19</sub>, CYP<sub>2D6</sub>, CYP<sub>2E1</sub> veya CYP<sub>3A4</sub>) inhibe etmez. Bu nedenle ARIXTRA'nın *in vivo* şartlarda CYP aracılı metabolizmanın inhibisyonu yoluyla diğer ilaçlarla etkileşime girmesi beklenmez.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü (t<sub>1/2</sub>) sağlıklı genç bireylerde yaklaşık 17 saat, sağlıklı yaşlı bireylerde ise yaklaşık 21 saattir. Fondaparinuxsın % 64 - 77'si değişmeden böbreklerden atılır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Böbrek yetmezliği**

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

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

#### **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer yetmezliğinde ARIXTRA'nın farmakokinetiği ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Fondaparinuxs bu popülasyon üzerinde araştırılmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon**

Böbrek fonksiyonları yaş ile birlikte azalabilir bu nedenle yaşlılarda fondaparinuxsın eliminasyon kapasitesi de azalabilir. Kalça kırığı cerrahisi geçiren, 75 yaşından büyük ve günde 1 kez 2.5 mg ARIXTRA alan hastalarda tahmini plazma klerensi 65 yaşın altındaki

hastalara kıyasla 1.2 - 1.4 kat daha düşüktür. DVT ve PE tedavisi gören hastalarda da benzer bir tablo gözlenmiştir.

#### Vücut ağırlığı

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

#### Cinsiyet

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

#### İrk

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

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik çalışmalar; güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksosite ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir risk oluşturmadığını göstermektedir.

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür  
Enjeksiyonluk su  
Hidroklorik asit veya sodyum hidroksit

### 6.2 Geçimsizlikler

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

### 6.3 Raf ömrü

36 ay.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.  
Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Subkütan enjeksiyon, klasik bir şırınga ile uygulandığı şekilde yapılır.

Parenteral solüsyon uygulama öncesi herhangi bir partikül varlığı veya renk bozukluğu yönünden incelenmelidir.

### Kendi kendine uygulama için talimatlar:

ARIXTRA güvenlik şırıngasının bölümleri:

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



Şırınga - KULLANMADAN ÖNCE



Şırınga - KULLANDIKTAN SONRA



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



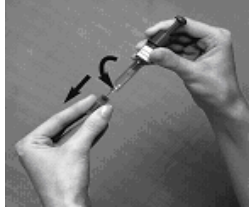
## Şekil 1

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



Şekil 2

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



Şekil 3

## Önemli Not

- Enjeksiyondan önce iğneye dokunmayınız veya herhangi bir yüzeye temas etmesini önleyiniz.
  - Şırınga içinde küçük bir hava kabarcığının olması normaldir. Herhangi bir ürün kaybını önlemek için hava kabarcığını enjeksiyondan önce çıkarmaya çalışmayınız.
- Önceden temizlenmiş olan bölgedeki deriyi, boğum oluşturacak şekilde, enjeksiyon sona erene kadar baş parmağınız ve işaret parmağınız arasında hafifçe tutunuz (şekil 4).



Şekil 4

- Şırıngayı tutma yerinden sağlamca tutunuz. İğnenin tamamını deri boğumuna dik olarak (90° derecelik bir açı ile), deri içine sokunuz (şekil 5).



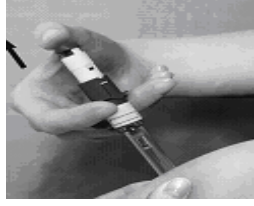
Şekil 5

8. Pistonu sonuna kadar iterek içeriğinin TÜMÜNÜ enjekte ediniz. Bu, otomatik iğne koruma sistemini harekete geçirecektir (şekil 6).



Şekil 6

Piston serbest bırakıldığında iğne otomatik olarak deriden çıkacak ve bundan sonra, içinde kalacağı güvenlik kılıfının içine çekilecektir (şekil 7).



Şekil 7

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

## 7. RUHSAT SAHİBİ

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

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

## 8. RUHSAT NUMARASI

126/4

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2008  
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ