



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-59508614-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-59508614-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASPEN ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARIXTRA / FONDAPARINUX SÓDICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / 2,5 mg - 0,5 ml y 7,5 mg - 0,6 ml; aprobado por Certificado N° 50.432.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASPEN ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ARIXTRA / FONDAPARINUX SÓDICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / 2,5 mg - 0,5 ml y 7,5 mg - 0,6 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-20253447-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-20253627-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.432, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-59508614-APN-DGA#ANMAT

Flb

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.03.05 11:19:52 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.05 11:19:54 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml - Fondaparinux sódico Solución inyectable

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta eventos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de eventos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 5.

Contenido del prospecto:

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?
2. Qué es Arixtra® y para qué se utiliza
3. Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra®
4. Cómo usar Arixtra®
5. Posibles eventos adversos
6. Conservación de Arixtra®
7. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar Arixtra®:

- Si ha tenido complicaciones anteriormente durante el tratamiento con heparina o medicamentos similares a heparina que causan una disminución en la cifra de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia inducida por heparina)
- Si presenta un riesgo de sangrado incontrolado (hemorragia), tal como:
  - úlcera gástrica
  - Trastornos hemorrágicos
  - Sangrado en el cerebro reciente (hemorragia intracraneal)
  - cirugía reciente cerebral, de columna vertebral u oftalmológica.
- Si presenta una enfermedad hepática grave
- Si presenta una enfermedad renal
- Si tiene 75 años o más.
- Si pesa menos de 50 kg

Informe a su médico si le afecta alguna de estas situaciones.

No conservar al producto Arixtra® a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

2. Qué es Arixtra® y para qué se utiliza

Arixtra® es un medicamento que contribuye a evitar que se formen coágulos en los vasos sanguíneos (un agente antitrombótico).

Arixtra® contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “Diez-A” en la sangre y, por tanto, previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (trombos) en los vasos sanguíneos.

Arixtra® se utiliza para:

- Evitar la formación de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas o pulmones tras cirugía ortopédica, tal como cirugía de cadera o rodilla, o cirugía abdominal
- Prevenir la formación de coágulos sanguíneos durante y poco después de un periodo de movilidad restringida debido a una enfermedad aguda.
- Tratar algunos tipos de ataque al corazón y angina grave (dolor causado por un estrechamiento de las arterias del corazón).

- Tratar los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos que están cerca de la superficie de la piel de las piernas (trombosis venosa superficial).

### 3. Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra®

No use Arixtra®:

- Si es alérgico (hipersensible) a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de Arixtra® (incluidos en la sección 6)
- Si está sangrando de forma importante
- Si padece una infección bacteriana del corazón
- Si padece una enfermedad renal muy grave
- Informe a su médico si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted no debe utilizar Arixtra®

#### *Niños y adolescentes*

Arixtra® no debe usarse en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

#### *Otros medicamentos y Arixtra®*

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente *otros medicamentos*, o si está empezando a tomar nueva medicación. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta. El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Arixtra® o verse afectados por Arixtra®.

#### *Embarazo y lactancia*

Arixtra® no debe usarse en mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con *Arixtra®*. Si está embarazada, cree que puede estarlo, o si está en periodo de lactancia, informe a su médico o farmacéutico.

#### *Arixtra® contiene sodio*

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### *La jeringa de Arixtra® contiene látex.*

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex, que puede causar reacciones alérgicas a personas sensibles al látex. Informe a su médico si es alérgico al látex.

### 4. Cómo utilizar Arixtra

**Siga exactamente las instrucciones de administración de Arixtra® indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.**

La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día por vía subcutánea, inyectada aproximadamente a la misma hora cada día. **Si padece una enfermedad del riñón, la dosis puede reducirse a 1,5 mg una vez al día.**

**Debe inyectarse aproximadamente a la misma hora cada día.**

#### *Cómo administrar Arixtra®*

- Arixtra® se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están precargadas con la dosis exacta que usted necesita. Para una descripción detallada del modo de empleo de Arixtra® vea el final del prospecto. Para tratar algunos tipos de ataques al corazón, un profesional de la salud puede administrarle la primera dosis en una vena (vía intravenosa).
- No inyectar Arixtra® en un músculo (intramuscularmente).

#### *Durante cuánto tiempo debe utilizar Arixtra®*

Debe utilizar Arixtra® durante el período de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Arixtra® puede prevenir una enfermedad grave.

*Si se inyecta más Arixtra® del que debe*

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un aumento del riesgo de sangrado, o al centro de intoxicaciones:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

Si olvidó usar Arixtra®

- Administre la dosis tan pronto como sea posible. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- En caso de duda, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

*Si interrumpe el tratamiento con Arixtra®*

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, el coágulo sanguíneo puede no haber sido tratado adecuadamente y puede correr el riesgo de desarrollar un nuevo coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón.

Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre cómo usar este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 5.- Posibles eventos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Arixtra® puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Síntomas a los que debe estar atento

- Reacciones alérgicas severas (anafilaxis): estas reacciones son muy raras en los pacientes (hasta 1 en 10.000) tratados con Arixtra®. Los signos incluyen;
  - hinchazón, a veces de la cara o de la boca (angioedema), causando dificultad para tragar o respirar
  - Colapso.

Deje de tomar Arixtra® y busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

#### Eventos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 100 pacientes tratados con Arixtra®

- Sangrado (por ejemplo, de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago ya existente, de la nariz, encías, moretón)

En los análisis que puede pedirle su médico, puede aparecer:

- Anemia (una reducción en el número de glóbulos rojos)

#### Eventos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes tratados con Arixtra®

- moretones o hinchazón (edema)
- estar o sentirse mareado (náuseas o vómitos)
- dolor en el pecho
- dificultad al respirar
- erupción cutánea o picazón en la piel
- exudación de la herida de la operación
- fiebre

En los análisis que puede pedirle su médico, puede aparecer:

- reducción o aumento del número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (enzimas) producidas por el hígado.

#### Eventos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes tratados con Arixtra®

- reacción alérgica (incluyendo picazón, hinchazón y erupción)
- puede favorecer el sangrado de órganos internos como cerebro, hígado o abdomen
- ansiedad, confusión
- dolor de cabeza
- desmayo, mareo, baja presión arterial
- somnolencia, cansancio

- rubor
- tos
- dolor en las piernas o dolor de estomago
- diarrea, constipación.
- indigestión
- infección de la herida

En los análisis que puede pedirle su médico, puede aparecer:

- aumento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- bajo nivel de potasio en sangre

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Comunicación de eventos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del teléfono 08001220411, contactar por correo a [farmacovigilancia@aspenlatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspenlatam.com), o complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de eventos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 6.- Condiciones de conservación y almacenamiento

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños
- Conservar a temperatura inferior a 25 °C. No congelar
- No es necesario conservar Arixtra® en la heladera

#### No utilizar Arixtra®

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche
- si percibe la presencia de partículas o un cambio de coloración en la solución
- si observa que la jeringa esta dañada
- si la jeringa ha sido abierta y no va a ser utilizada inmediatamente.

#### Eliminación de las jeringas

Los medicamentos y las jeringas no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudara a proteger el medio ambiente.

#### 7.- Contenido del envase e información adicional

##### Composición de Arixtra®

- El principio activo es 2.5 mg de fondaparinux sódico en 0.5 ml de solución inyectable
- Los demás componentes son cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Arixtra® no contiene ningún producto de animales.

#### Aspecto del producto y contenido del envase

Arixtra® es una solución inyectable transparente e incolora o ligeramente amarillenta. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso.

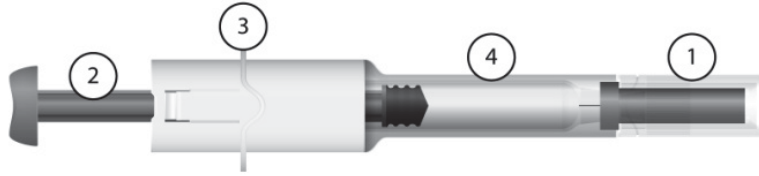
Se presenta en envases de 2,7,10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

### Componentes de las jeringas

1. Protector rígido de la aguja.
2. Émbolo.

3. Zona de sujeción (con los dedos).
4. Capuchón de seguridad de la aguja.



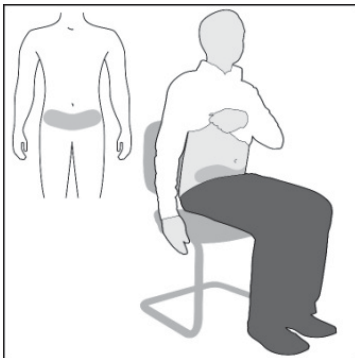
1. Lávese las manos intensamente con agua y jabón. Séquese con una toalla.

2. Quite la jeringa de la caja y revise que:

- No se haya pasado la fecha de vencimiento.
- La solución de la presentación de 2,5 mg es clara y no coloreada, no contiene partículas.
- La jeringa no haya sido abierta o dañada.

3. Siéntese o Recuéstese en una posición cómoda. Seleccione un punto en la zona del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (Figura A). Para cada inyección alterne los lados izquierdo y derecho del abdomen. Esto ayuda a reducir la molestia en el sitio de inyección.

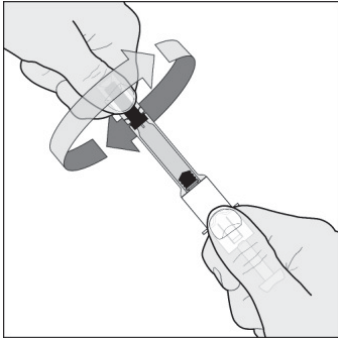
Si no es posible inyectar en la zona del abdomen, solicite instrucciones a su médico



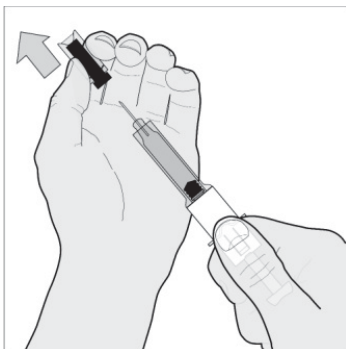
**Figura A**

4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Remueva el protector de la aguja, primero girándolo (figura B1) y luego tire de ella en línea recta fuera del cuerpo de la jeringa (figura B2).



**Figura 2A**

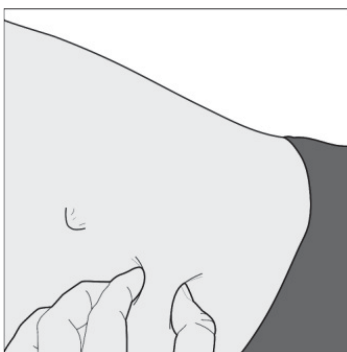


**Figura 2B**

Descarte el protector de la aguja.

Nota Importante: no tocar la aguja o permitir que esta toque cualquier superficie antes de la aplicación. Es normal ver una pequeña burbuja de aire en esta jeringa. **No intente remover la burbuja de aire** antes de realizar la aplicación - en caso de hacerlo usted puede perder medicación.

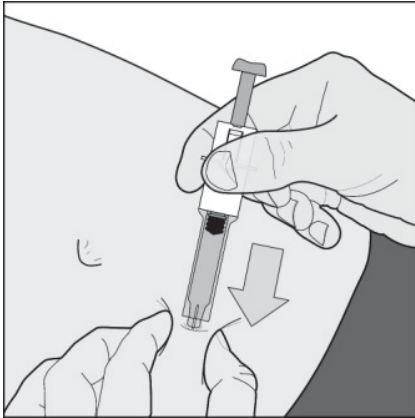
6. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (Figura 4)



**Figura 4**

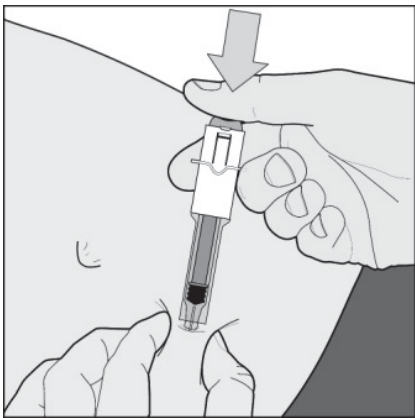
7. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte perpendicularmente (formando un ángulo de 90°) la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo (Figura 5).





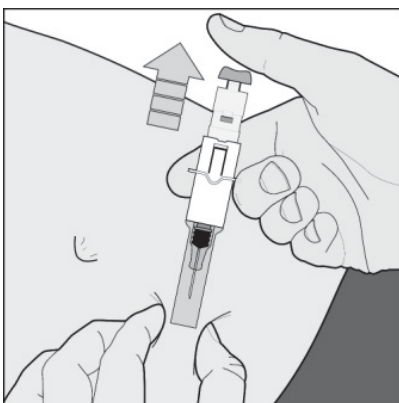
**Figura 5**

8-Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el embolo hasta el máximo (Figura 6).



**Figura 6**

9-Suelte el embolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedara bloqueada permanentemente (Figura 7).



**Figura 7**

No desechar la Jeringa usada en los residuos hogareños. Desecharla como le haya indicado su médico o farmacéutico.

Presentación

Envases con 2 y 10 jeringas prellenadas, provistas de un sistema de seguridad automático.

El sistema de protección de la aguja de la jeringa prellenada de Arixtra® se ha diseñado con un sistema de seguridad automático para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.432.

Director Técnico: Carla Di Verniero

Elaborado por: Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de L'Abbaye, Notre Dame de Bondeville 76960, Francia.

Acondicionado e importado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apto. II, Haedo, Partido de Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Información a profesionales y usuarios: 0-800-122-0411

Fecha de la última revisión

Disp. N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-59508614 inf pac

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.27 08:23:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.27 08:23:29 -03:00

## Proyecto de Prospecto

### ARIXTRA FONDAPARINUX SÓDICO

2,5 mg/0,5ml  
Solución Inyectable  
Venta bajo receta  
Fórmula

Industria Francesa

Cada jeringa prellenada contiene:	2,5mg/0,5 ml
Fondaparinux sódico	2,5 mg
Cloruro de sodio	4,2 mg
Hidróxido de Sodio	c. s si pH<6
Ácido clorhídrico	c. s si pH>8
Agua para inyectable	c. s 0,5 m

NO USAR LA JERINGA SI ESTA DAÑADA

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico.  
Código ATC: B01AX05

### INDICACIONES

- Prevención de Eventos tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera (incluyendo profilaxis extendida), cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.
- Prevención de Eventos tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer (Ver Propiedades farmacodinámicas).
- Prevención de Eventos tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas.
- Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en adultos en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.) (ver secciones Advertencias y propiedades farmacológicas)
- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.
- Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante. (ver secciones Posología y formas de administración y propiedades farmacológicas)

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### *Propiedades farmacodinámicas*

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del Factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del Factor Xa mediado por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del Factor Xa por la antitrombina. La neutralización del Factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (Factor II activado) y no posee efecto sobre las plaquetas.

A la dosis utilizada de tratamiento, fondaparinux no afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo

de protrombina (TP)/ Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica.– Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA.

Fondaparinux normalmente no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, en raras ocasiones se han recibido informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux

#### *Estudios clínicos:*

#### **La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores con tratamiento hasta 9 días:**

El programa clínico de Arixtra® fue diseñado para demostrar la eficacia de Arixtra® en la prevención de ETV, por ejemplo: Trombosis Venosa Profunda TVP proximal y distal y embolismo pulmonar EP en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron más de 8.000 pacientes (fractura de cadera: 1.711, prótesis de cadera: 5.829, cirugía mayor de rodilla: 1.367). Se comparó la administración de 2,5 mg de Arixtra® una vez al día iniciada 6-8 horas tras la intervención, con la administración de 40 mg de enoxaparina una vez al día iniciada 12 horas antes de la intervención, o 30 mg dos veces al día iniciada de 12-24 horas tras la intervención.

En un análisis global de estos estudios, la posología recomendada de Arixtra® frente a enoxaparina se asoció con una disminución significativa (54% - [IC 95%: 44%; 63%]) en la incidencia de ETV evaluada hasta el día 11 tras la intervención, independientemente del tipo de cirugía realizada. La mayoría de los eventos se diagnosticaron por una venografía preestablecida y consistieron principalmente en TVP distal, si bien la incidencia de TVP proximal también se redujo significativamente. La incidencia de ETV sintomáticos, incluyendo EP no era significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

En los estudios frente a 40 mg de enoxaparina una vez al día, iniciada la administración 12 horas antes de la intervención, se observaron hemorragias mayores en el 2,8% de los pacientes tratados con Arixtra® a la dosis recomendada, frente a un 2,6% de los pacientes tratados con enoxaparina.

#### **La prevención de ETV en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera se realizó tratando a dichos pacientes hasta 24 días después de un tratamiento inicial preventivo de una semana:**

737 pacientes, previamente sometidos a cirugía de fractura de cadera, participaron en un ensayo clínico aleatorizado y doble-ciego a los que se administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día durante 7 +/- 1 día. Al final de este período, 656 pacientes se randomizaron y fueron tratados con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o placebo, durante un período adicional de 21 +/- 2 días.

Fondaparinux proporcionó una reducción significativa en la incidencia global de Eventos Tromboembólicos Venosos en comparación con placebo [3 pacientes (1,4 %) *versus* 77 pacientes (35 %), respectivamente]. La mayoría de Los eventos Tromboembólicos Venosos notificados (70/80) fueron casos de TVP asintomática detectadas por venografía. Fondaparinux también proporcionó una reducción significativa en la incidencia de TVP sintomática (TVP, y/o EP) [1 (0,3 %) *versus* 9 (2,7 %) pacientes, respectivamente] incluyendo dos casos de EP mortal notificados en el grupo placebo. Se ha observado hemorragia no mortal en la zona quirúrgica en 8 pacientes tratados con fondaparinux a 2,5 mg (2,4 %) en comparación con 2 pacientes tratados con placebo (0,6 %).

#### **Prevención de ETV en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía por cáncer abdominal**

En un estudio clínico doble ciego y aleatorizado, 2.927 pacientes se trataron con Arixtra® 2,5 mg una vez al día o dalteparina 5.000 U.I. una vez al día con una inyección preoperatoria de 2.500 U.I. y una primera inyección postoperatoria de 2.500 U.I., durante un periodo de 7 ± 2 días. Las principales cirugías fueron colónica/rectal, gástrica, hepática, colecistectomía y otras biliares. El 69% de los pacientes fueron operados por cáncer. No se incluyó en este estudio a pacientes sometidos a cirugía urológica (excepto renal), ginecológica, laparoscópica o vascular.

En este estudio, la incidencia de ETV totales fue de 4,6% (47/1.027) con Arixtra® en comparación con un 6,1% (62/1.021) con dalteparina: reducción de odds ratio [IC 95%] = -25,8% (-49,7%; 9,5%). La diferencia en las tasas de ETV totales entre los grupos tratados, que no fue estadísticamente significativa, se debió principalmente a la reducción en la TVP distal asintomática.

La incidencia de TVP sintomática fue similar entre los grupos tratados: 6 pacientes (0,4%) en el grupo de Arixtra® frente a 5 pacientes (0,3%) en el grupo de dalteparina. En el subgrupo mayor de pacientes sometidos a cirugía por cáncer (69% de la población tratada), la tasa de ETV fue un 4,7% en el grupo de Arixtra® frente a un 7,7% en el grupo de dalteparina.

Se observó hemorragia grave en un 3,4% de los pacientes en el grupo de Arixtra® y en un 2,4% del grupo de dalteparina.

**Prevención de ETV en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida durante la enfermedad aguda:**

En un estudio clínico aleatorizado y doble ciego se trataron 839 pacientes con Arixtra® 2,5 mg o placebo una vez al día durante un periodo de 6 a 14 días. Este estudio incluyó a pacientes no quirúrgicos inmovilizados con enfermedad aguda, de edad  $\geq$  60 años, que requerían reposo en cama durante al menos 4 días, y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase III/IV y/o enfermedad respiratoria aguda y/o alteración aguda infecciosa o inflamatoria. Arixtra® redujo significativamente la incidencia global de ETV en comparación con placebo [18 pacientes (5,6%) versus 34 pacientes (10,5%) respectivamente]. La mayoría de los eventos fueron una TVP distal asintomática. Arixtra® también redujo significativamente la incidencia de EP fatal adjudicado [0 pacientes (0,0%) versus 5 pacientes (1,2%) respectivamente]. Se observó hemorragia grave en 1 paciente (0,2%) de cada grupo.

**Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)**

OASIS 5 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, en el que se comparó la administración de fondaparinux 2,5 mg una vez al día por vía subcutánea con la administración de enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea, en aproximadamente 20.000 pacientes con AI/IMSEST. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico estándar para AI/IMSEST, con un 34% de los pacientes sometidos a ICP y un 9% sometidos a CABG. La duración media del tratamiento fue de 5,5 días en el grupo de fondaparinux y 5,2 días en el grupo de enoxaparina. Los pacientes sometidos a ICP recibieron o fondaparinux intravenoso (pacientes en el grupo de fondaparinux) o HNF intravenosa ajustada según el peso (pacientes en el grupo de enoxaparina) como tratamiento complementario, y dependiendo de cuando se hubiera administrado la última dosis subcutánea y de si estaba planificado el uso de inhibidores GP IIb/IIIa. La edad media de los pacientes fue 67 años, y aproximadamente el 60% tenía al menos 65 años. Aproximadamente el 40% y el 17% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre  $\geq$  50 y  $<$  80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre  $\geq$  30 y  $<$  50 ml/min), respectivamente.

La variable principal compuesta fue muerte, infarto de miocardio (IM) e isquemia refractaria (IR) en los 9 días siguientes a la aleatorización. En el grupo de pacientes que recibió fondaparinux, el 5,8% sufrió un acontecimiento a día 9 comparado con el 5,7% del grupo de pacientes tratado con enoxaparina [hazard ratio (razón de riesgo): 1,01; IC del 95%: 0,90-1,13 valor de p de no inferioridad =0,003].

En el día 30 la incidencia de todas las causas de mortalidad se redujo significativamente de 3,5% en el grupo tratado con enoxaparina a 2,9% en el grupo que recibía fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,83; IC del 95%: 0,71-0,97; p=0,02]. Los efectos sobre la incidencia de IM e IR no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos tratados con fondaparinux y enoxaparina.

La incidencia en el día 9 de hemorragia grave en pacientes tratados fondaparinux y con enoxaparina fue de un 2,1% y de un 4,1%, respectivamente [hazard ratio (razón de riesgo): 0,52; IC del 95%: 0,44-0,61; p<0,001].

Los resultados de eficacia y de hemorragia grave fueron consistentes entre subgrupos pre-definidos inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, tienopiridinas o inhibidores GP IIb/IIIa).

En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP tratados con fondaparinux o enoxaparina, un 8,8% y un 8,2% de los pacientes, respectivamente, experimentaron muerte/IM/IR en los 9 días tras la aleatorización [hazard ratio (razón de riesgo): 1,08; IC del 95%: 0,92-1,27]. En este subgrupo, la incidencia de hemorragia grave en pacientes tratados con fondaparinux o enoxaparina fue de un 2,2% y 5,0%, respectivamente, en el día 9 de tratamiento [hazard ratio (razón de riesgo): 0,43; IC del 95%: 0,33-0,57].

En los pacientes sometidos a ICP la incidencia de trombos adjudicados al catéter guía fue de 1,0% en sujetos con fondaparinux frente al 0,3% en sujetos con enoxaparina.

### **Tratamiento de la angina inestable (AI) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) en pacientes sometidos a posteriores ICP en tratamiento adyuvante con HNF**

En un estudio de 3.235 pacientes con alto riesgo de AI/IMSEST programados para angiografía y tratados con Arixtra® de forma abierta (OASIS8/FUTURA), los 2.026 pacientes con indicación de ICP se aleatorizaron para recibir una de las dos pautas de tratamiento adyuvante doble ciego de HNF.

Todos los pacientes reclutados recibieron 2,5 mg de Arixtra® de forma subcutánea, una vez al día, durante 8 días, o hasta el alta hospitalaria. Los pacientes aleatorizados recibieron o bien una pauta de “dosis baja” de HNF (50 U/kg independientemente del uso planificado de inhibidores de GPIIb/IIIa); monitorizado por TCA (tiempo de coagulación activado) o una pauta de “dosis estándar” de HNF (no uso de inhibidores de GPIIb/IIIa: 85 U/kg), monitorizado por TCA; uso de GPIIb/IIIa: 60 U/kg, monitorizado por TCA inmediatamente antes del comienzo de la ICP.

Las características basales y la duración del tratamiento con Arixtra® fueron comparables en ambos grupos de HNF. En pacientes aleatorizados a la “dosis estándar de HNF” o al régimen de “dosis baja de HNF” la mediana de la dosis de HNF fue de 85 U/kg y 50 U/kg, respectivamente.

El resultado de la variable primaria fue una combinación de hemorragia mayor, hemorragia menor o complicaciones en la vía de acceso peri-ICP (definido como tiempo de aleatorización hasta 48 horas después de la ICP).

Resultado	Incidencia		Odds Ratio <sup>1</sup> (IC95%)	p- valor
	Dosis baja de HNF	Dosis estándar de HNF		
Variable primaria Sangrado grave o leve peri-ICP, o complicaciones mayores en el lugar de inyección	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Variable secundaria				
Sangrado grave peri-ICP	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Sangrado leve peri- ICP	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,9 7)	0,042
Complicaciones mayores en el lugar de inyección	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Sangrado grave o muerte peri-ICP IM o RVD en el día 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Muerte, IM o RVD al día 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Odds ratio: dosis baja/dosis estándar

Nota: IM- infarto de miocardio. RVT - revascularización del vaso diana.

Las incidencias de trombos adjudicados al catéter guía fueron 0,1% (1/1.002) y 0, 5% (5/1.024), en pacientes aleatorizados a “dosis baja de HNF” o “dosis estándar de HNF” respectivamente durante la ICP. Cuatro (0,3%) pacientes no aleatorizados presentaron trombos en el catéter diagnóstico durante la angiografía coronaria.



Doce (0,37%) de los pacientes reclutados presentaron trombos en la pared arterial. 7 de ellos fueron notificados durante la angiografía y 5 durante la ICP.

#### **Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST):**

En un estudio doble ciego aleatorizado (OASIS 6) se evaluó la seguridad y eficacia de Arixtra® 2,5 mg administrado una vez al día hasta por 8 días o hasta el alta hospitalaria, versus cuidados habituales (placebo o HNF) en aproximadamente 12.000 pacientes con IMCEST. Todos los pacientes recibieron tratamientos estándar para IMCEST a criterio de los Investigadores, incluyendo reperusión con ICP primaria (31%), trombolíticos (45%) o no reperusión (24%).

El 84% de los pacientes tratados con trombolíticos, recibió algún agente específico de tipo distinto a la fibrina (principalmente estreptoquinasa). La duración media del tratamiento fue de 6,2 días en el grupo de fondaparinux. La edad media de los pacientes fue 61 años y aproximadamente el 40% de los pacientes tenía al menos 65 años. Aproximadamente el 40% y el 14% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre  $\geq 50$  y  $< 80$  ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min), respectivamente.

La variable principal compuesta fue muerte e infarto de miocardio recurrente (IM-re) en los 30 días siguientes a la aleatorización. La incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de 11,1% en el grupo control a 9,7% en el grupo que recibía fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,86; IC al 95%: 0,77-0,96,  $p=0,008$ ]. En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y placebo [(pacientes tratados con trombolíticos no específicos para fibrina (77,3%), sin reperusión (22%), trombolíticos específicos para fibrina (0,3%), ICP primaria (0,4%)], la incidencia de muerte/IM-re en el día 30 se redujo significativamente de un 14,0% en el grupo placebo a un 11,3% [hazard ratio (razón de riesgo): 0,80; IC al 95%: 0,69-0,93,  $p=0,003$ ]. En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y HNF [(pacientes tratados con ICP primaria (58,5%), trombolíticos específicos para fibrina (13%), trombolíticos no específicos para fibrina (2,6%) y sin reperusión (25,9%)], los efectos de fondaparinux y HNF en la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 no fueron estadísticamente diferentes: 8,3% vs 8,7% respectivamente [hazard ratio (razón de riesgo): 0,94; IC al 95%: 0,79-1,11,  $p=0,460$ ]. Sin embargo, en aquellos pacientes de este subgrupo que fueron sometidos a trombólisis o no tuvieron reperusión (aquellos pacientes no sometidos a ICP primaria), la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente del 14,3% en el grupo de HNF a 11,5% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,64-0,98,  $p=0,03$ ].

La incidencia de todas las causas de mortalidad también se redujo en el día 30 de 8,9% en el grupo control a 7,8% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,87; IC al 95%: 0,77-0,98,  $p=0,02$ ]. La diferencia en mortalidad fue estadísticamente significativa en el subgrupo predefinido 1 (placebo como comparador) pero no lo fue en el subgrupo predefinido 2 (HNF como comparador). El beneficio observado sobre la mortalidad en el grupo de fondaparinux se mantuvo hasta el final del periodo de seguimiento el día 180.

En aquellos pacientes revascularizados con un trombolítico, fondaparinux redujo significativamente la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 de 13,6% en el grupo control a 10,9% [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,68-0,93,  $p=0,003$ ]. Entre los pacientes que inicialmente no fueron sometidos a reperusión, la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de 15% en el grupo control a 12,1% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,65-0,97,  $p=0,023$ ]. En pacientes sometidos a ICP primaria, la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos [6,0% en el grupo de fondaparinux vs 4,8% en el grupo control; hazard ratio (razón de riesgo): 1,26; IC al 95%: 0,96-1,66].

En el día 9 de tratamiento, un 1,1% de los pacientes tratados con fondaparinux y un 1,4% de los pacientes del grupo control sufrieron una hemorragia grave. De entre los pacientes que recibieron trombolíticos, se produjo hemorragia grave en un 1,3% de los que estaban en tratamiento con fondaparinux y en un 2,0% de los pertenecientes al grupo control. En los pacientes que inicialmente no recibieron reperusión, la incidencia de hemorragia grave fue de un 1,2% para fondaparinux vs. 1,5% para los controles. La incidencia



de hemorragia grave en los pacientes sometidos a ICP primaria fue de un 1,0% para fondaparinux vs 0,4% para los controles.

En los pacientes sometidos a ICP primaria la incidencia de trombos adjudicados al catéter guía fue de 1,2% en sujetos con fondaparinux frente al 0% en los sujetos control.

Los resultados de eficacia y de hemorragia grave fueron consistentes entre subgrupos predefinidos tales como de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, tratamientos concomitantes con inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, tienopiridinas).

#### **Tratamiento de pacientes con trombosis venosa superficial espontanea sintomática aguda sin Trombosis Venosa Profunda concomitante (TVP)**

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego (CALISTO) que incluyó 3.002 pacientes con trombosis venosa superficial espontánea aislada sintomática aguda, de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo, confirmada por ultrasonografía de compresión. No se incluyeron los pacientes que tenían TVP concomitante o trombosis venosa superficial en los 3 cm adyacentes a la confluencia safeno-femoral.

Se excluyeron los pacientes que tenían insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), bajo peso corporal (< 50 kg), cáncer activo, embolismo pulmonar (EP) sintomático o antecedentes recientes de TVP/EP (< 6 meses) o trombosis venosa superficial (< 90 días), o trombosis venosa superficial asociada a escleroterapia o a una complicación de la colocación de una vía intravenosa, o cuando hubiera alto riesgo de sangrado.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir Arixtra® 2,5 mg una vez al día o placebo durante 45 días además de medias de compresión, analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos. Se continuó el seguimiento hasta el día 77. La población en estudio era un 64% de mujeres, con una media de edad de 58 años; un 4,4% tenía un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

La variable primaria de eficacia, un índice combinado de EP sintomático, TVP sintomática, extensión de la trombosis venosa superficial sintomática, recurrencia de trombosis venosa superficial sintomática o muerte hasta el día 47, se redujo de forma significativa de un 5,9% de los pacientes tratados con placebo a un 0,9% en aquellos que recibieron Arixtra® 2,5 mg (reducción del riesgo relativo: 85,2%; IC 95%, 73,7% a 91,7% [ $p < 0,001$ ]). La incidencia de cada componente tromboembólico de la variable primaria se redujo también de forma significativa en los pacientes con Arixtra®: EP sintomático [0 (0%) vs 5 (0,3%) ( $p = 0,031$ )], TVP sintomática [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); reducción del riesgo relativo 83,4% ( $p < 0,001$ )], extensión de trombosis venosa superficial sintomática [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); reducción del riesgo relativo 92,2% ( $p < 0,001$ )], recurrencia de trombosis venosa superficial sintomática [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); reducción del riesgo relativo 79,2% ( $p < 0,001$ )].

Las tasas de mortalidad fueron bajas y similares entre los grupos de tratamiento con 2 (0,1%) muertes en el grupo de Arixtra® frente a 1 (0,1%) muerte en el grupo placebo.

Se mantuvo la eficacia hasta el día 77 y fue congruente en todos los subgrupos predefinidos, incluyendo pacientes con venas varicosas y pacientes con trombosis venosa superficial localizada por debajo de la rodilla.

El sangrado mayor durante el tratamiento se produjo en 1 (0,1%) paciente con Arixtra® y en 1 (0,1%) paciente con placebo. El sangrado no mayor clínicamente relevante tuvo lugar en 5 (0,3%) pacientes con Arixtra® y 8 (0,5%) pacientes con placebo.

#### *Propiedades farmacocinéticas*

##### *Absorción:*

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100%).

Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de Arixtra® a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$  media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de  $C_{max}$  se alcanzan a los 25 minutos tras la administración.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg.

Siguiendo la administración de una dosis subcutánea al día se obtienen los niveles plasmáticos del estado de equilibrio después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la  $C_{max}$  y el ABC (AUC).

La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados del estado de equilibrio de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron Arixtra® 2,5 mg administrados una vez al día son:  $C_{max}$  (mg/l): 0,39 (31%),  $T_{max}$  (h): 2,8 (18%) y  $C_{min}$  (mg/l): 0,14 (56%).

En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado de equilibrio son  $C_{max}$  (mg/l): 0,50 (32 %),  $C_{min}$  (mg/l): 0,19 (58%).

#### *Distribución:*

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une in vitro elevada y específicamente a la proteína ATIII, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6% a 97% en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el Factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

#### *Biotransformación*

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) in vitro. Por lo tanto, no es de esperar que Arixtra® interactúe con otros medicamentos in vivo por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

#### *Eliminación:*

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos.

Fondaparinux se excreta del 64% al 77% por vía renal en forma de compuesto inalterado.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes pediátricos*

No se ha estudiado fondaparinux en esta población para la prevención de TEV o para el tratamiento de la trombosis venosa superficial o el síndrome coronario agudo (SCA).

*Pacientes ancianos* - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menos que en pacientes de menos de 65 años.

*Insuficiencia renal* - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

*Sexo* - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

*Raza* - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en voluntarios sanos asiáticos (japoneses) no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de raza negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

*Peso corporal* - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9% de incremento por 10 kg).

*Insuficiencia hepática:*

Luego de una dosis única subcutánea de fondaparinux en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh categoría B), la C<sub>max</sub> y el ABC (AUC) total (ligado y libre) disminuyeron un 22% y 39%, respectivamente, comparado con sujetos con función hepática normal. Las bajas concentraciones plasmáticas de fondaparinux fueron atribuidas a la unión reducida de ATIII, secundaria a las concentraciones plasmáticas menores de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, de ese modo resulto en un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux.

Por tanto, se prevé que las concentraciones de fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux.

La farmacocinética de Arixtra<sup>®</sup> no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Ver Posología y modo de administración, Advertencias y precauciones).

**Datos preclínicos sobre seguridad:**

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para el hombre, basados en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales no son suficientes en lo que se refiere a efectos sobre la toxicidad reproductiva, debido a lo limitado de la exposición.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Adultos

*Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal:*

La dosis recomendada de Arixtra<sup>®</sup> es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y al menos 5 a 9 días luego de la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que, en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continua una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con Arixtra<sup>®</sup> por hasta 24 días adicionales (Ver Propiedades farmacodinámicas).

*Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual*

La dosis recomendada de Arixtra<sup>®</sup> es 2,5 mg una vez al día, administrada por inyección subcutánea.

En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días (Ver Propiedades farmacodinámica).

*Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)*

La dosis recomendada de Arixtra<sup>®</sup> es de 2,5 mg una vez al día, administrada por inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuara durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si un paciente va a ser sometido a una intervención coronaria percutánea (ICP) durante el tratamiento con Arixtra®, como practica estándar debería administrarse una Heparina No Fraccionada (HNF) durante la ICP, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo desde la última dosis de Arixtra® (Ver Advertencias y precauciones.) El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con Arixtra® debe decidirse según criterio clínico. En el estudio clínico de AI/IMSEST, el tratamiento con Arixtra® no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

#### *Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)*

La dosis recomendada de Arixtra® es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de Arixtra® se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux (ver sección Ver Advertencias y precauciones). El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

- *Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)*

En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

#### *Tratamiento de la trombosis venosa superficial*

La dosis recomendada de Arixtra® es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de Arixtra® 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos.

El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de TVP concomitante o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas (ver secciones Advertencias y precauciones y propiedades farmacodinámicas). Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos el producto cuando se considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- *Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos Invasivos:*

En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, no se debe administrar Arixtra® en las 24 horas antes de la cirugía siempre que sea posible. Arixtra® se debe reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Prevención de ETV tras Cirugía*

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes >75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia (ver sección Advertencias y Precauciones).

#### *Insuficiencia renal*

- *Profilaxis de ETV* - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina <20 ml/min (ver sección Contraindicaciones). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones Advertencias y precauciones y propiedades farmacodinámicas). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50 ml/min).
- *Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* – Fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección Contraindicaciones). No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. (ver sección Contraindicaciones). En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones Advertencias y precauciones y propiedades farmacodinámicas). No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg (ver sección Advertencias y precauciones).

#### *Insuficiencia hepática*

- *Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* – No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que o sea estudiado en este grupo de pacientes (ver secciones Advertencias y precauciones y propiedades farmacodinámicas)
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

#### *Población pediátrica*

Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### *Bajo peso corporal*

- *Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* – Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes. (ver sección Advertencias y Precauciones).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y, por tanto no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones).

#### **Modo de administración**

##### *Administración subcutánea:*

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa prellenada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

##### *Administración endovenosa (primera dosis solo en pacientes con IMCEST):*

La administración endovenosa debe realizarse a través de una vía endovenosa existente, ya sea directamente o utilizando una mini bolsa de solución salina 0,9% de pequeño volumen (25 o 50 ml). Para evitar la pérdida del producto medicinal cuando se utilizan las jeringas prellenadas, no expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. Luego de la inyección, la vía endovenosa debería ser lavada correctamente con solución salina para asegurar que todo el contenido del producto ha sido administrado. Si se administra a través de una mini bolsa, se deberá aplicar la infusión durante un periodo de 1 a 2 minutos.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a fondaparinux o a alguno de sus excipientes.
- Hemorragia significativa, clínicamente activa.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min),

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Arixtra® no debe administrarse por vía intramuscular (Ver Posología y modo de administración).

##### *Hemorragia*

Arixtra® debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo: número de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la prevención de ETV, no debe administrarse concomitantemente con Arixtra® agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa, heparina, heparinoides o Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en Interacciones medicamentosas. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina o clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

##### *- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST:*

Arixtra® debería ser usado con precaución en pacientes que están siendo tratados concomitantemente con otras terapias que aumentan el riesgo de sangrado (por ejemplo: inhibidores de GPIIb/IIIa o trombolíticos).

##### *- Tratamiento de trombosis venosa superficial:*

Arixtra® debe administrarse con precaución en pacientes que están bajo tratamiento concomitante con otros productos medicinales que incrementen el riesgo de sangrado.

##### *ICP y riesgo de trombos en el catéter guía*

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía (ver estudios clínicos en sección Propiedades Farmacodinámicas). Por ello, se debe utilizar el adyuvante HNF en ICP no-primaria, de acuerdo con la práctica médica estándar (ver posología en sección Posología y Forma de Administración).

*Pacientes con trombosis venosa superficial* - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la



confluencia safeno-femoral (ver secciones Posología y Forma de Administración y Propiedades Farmacodinámicas).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo (ver secciones Posología y Forma de Administración y Propiedades Farmacodinámicas)).

#### ***Anestesia raquídea/epidural***

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de Arixtra® en pacientes con anestesia raquídea/epidural o punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

#### ***Pacientes ancianos***

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y, por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux (Ver Propiedades farmacocinéticas). Arixtra® debe administrarse con precaución en paciente ancianos (Ver Posología y modo de administración).

#### ***Bajo peso corporal***

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST:

Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Arixtra® debe utilizarse con precaución en estos pacientes. (ver sección Posología y modo de administración)

- Tratamiento de trombosis venosa superficial:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y, por tanto, no se recomienda el uso de Arixtra® en estos pacientes. (ver sección Advertencias y Precauciones)

#### ***Insuficiencia renal***

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- *Profilaxis de ETV*- Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado (ver secciones Posología y modo de administración, Contraindicaciones y propiedades farmacocinéticas). Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST- Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos (ver secciones Posología y modo de administración y Advertencias y Precauciones).
- Tratamiento de trombosis venosa superficial- Arixtra® no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

#### ***Insuficiencia hepática grave***

- prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST:

No es necesario ajustar la dosis de Arixtra® No obstante, Arixtra® debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que conlleva un mayor riesgo hemorrágico (Ver Posología y modo de administración).

- Tratamiento de trombosis venosa superficial:

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de Arixtra® para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Arixtra® no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes.

*Pacientes con trombocitopenia inducida por heparina*

Arixtra® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH). No se ha estudiado formalmente la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Arixtra® no se une al Factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) tipo II. Sin embargo, se han recibido raramente informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con Arixtra®.

*Alergia al látex*

La protección de seguridad de la jeringa prellenada contiene goma de látex natural seco que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas en individuos sensibles.

**Interacciones medicamentosas**

La administración concomitante de Arixtra® con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementa el riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales (Warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de Arixtra®.

La dosis de Arixtra® (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actuales del producto. Arixtra® tampoco influye sobre la actividad INR de Warfarina, ni en el tiempo de sangría bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

*Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes:*

Si el tratamiento preventivo va a continuar con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de Arixtra®.

Si es necesario continuar con el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con Arixtra® debe continuar hasta que se alcance el valor de INR deseado.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

**Lactancia**

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata, pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

**Fertilidad**

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y



retroperitoneal) y anemia. Arixtra® se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sangrado.

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST).

Para la prevención de ETV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

<b>Clasificación por órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal</b>	<b>Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados</b>
Infecciones e infestaciones	Raras: Infección de la herida postoperatoria	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasemia	--
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, cefalea, confusión	--
Trastornos vasculares	Raras: Hipotensión	--
Trastornos respiratorios,	Raras: Disnea, tos	Poco Frecuentes: Disnea

torácicos y mediastínicos		
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	--
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	--
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	Poco frecuentes: dolor torácico

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV.

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) frente a 4,1% (enoxaparina) hasta el día 9 incluido. En el ensayo fase III en IMCEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) frente a 1,4% [control (HNF/placebo)] hasta el día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III de IMCEST (notificados en al menos 1% de los pacientes tratados con Fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas directamente a través del teléfono 0800 1220 411, contactar por correo a [farmacovigilancia@aspenslatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspenslatam.com), o completar la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. No existe un antídoto conocido para fondaparinux. Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal.

Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

#### **Naturaleza y contenido del envase**

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero bromobutilo o clorobutilo.

Arixtra está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. No congelar

En ausencia de estudios de compatibilidad, Arixtra® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Cualquier producto que no haya sido utilizado o sobrante, debe ser desechado de acuerdo con las normativas locales.

#### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.**

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa estándar. La administración endovenosa debería realizarse a través de una vía endovenosa existente, directamente o bien utilizando una mini bolsa de pequeño volumen (25 o 50 ml) de solución salina 0,9%.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración por vía subcutánea se mencionan en este prospecto.

El sistema de protección de las agujas prellenadas de Arixtra® se han diseñado con un sistema de seguridad para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizarán de acuerdo con la normativa local.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.432.

Director Técnico: Carla Di Verniero

Elaborado por: Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de L'Abbaye, Notre Dame de Bondeville 76960, Francia.

Acondicionado e importado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apto. II, Haedo, Partido de Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Información a profesionales y usuarios: 0-800-122-0411

CCDSv13 2012

Fecha de la última revisión

Disp. N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-59508614 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.27 08:23:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.27 08:23:08 -03:00