



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **6940**

11 NOV 2013

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022124-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARIXTRA / FONDAPARINUX SODICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 2,5 mg/0,5 ml – 5,0 mg/0,4 ml – 7,5 mg/0,6 ml; aprobada por Certificado N° 50.432.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° **6940**

Que a fojas 309 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARIXTRA / FONDAPARINUX SODICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 2,5 mg/0,5 ml - 5,0 mg/0,4 ml - 7,5 mg/0,6 ml, aprobada por Certificado N° 50.432 y Disposición N° 4040/02, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 199 a 285.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4040/02 los prospectos autorizados por las fojas 199 a 227, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6940**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.432 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022124-10-8

DISPOSICIÓN N° **6940**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**6940** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.432 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARIXTRA / FONDAPARINUX SODICO,
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 2,5 mg/0,5 ml – 5,0 mg/0,4 ml – 7,5 mg/0,6 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4040/02.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-006416-02-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4167/09.-	Prospectos de fs. 199 a 285, corresponde desglosar de fs. 199 a 227.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización N° 50.432 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
11 NOV 2013
días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-022124-10-8

DISPOSICIÓN N° **6940**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

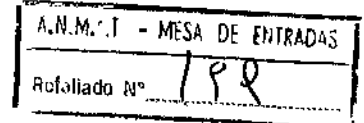
6940



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

ARIXTRA®
FONDAPARINUX SÓDICO
2,5 mg/0,5ml
5,0 mg/0,4 ml
7,5 mg/0,6 ml
Solución Inyectable



Industria Francesa
Venta bajo receta

Fórmula

Table with 4 columns: Component, 2,5 mg/0,5 ml, 5,0 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml. Rows include Fondaparinux sódico, Cloruro de sodio, Hidróxido de Sodio, Ácido clorhídrico, and Agua para inyectable.

NO USAR SI LA JERINGA ESTÁ 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...
- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo...
- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados...
- Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo...
- Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST...

Handwritten signature and stamp of Victoria Carolina Martínez, Directora Técnica, I.M.P. 19259



- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) para prevenir la muerte y el reinfarcto de miocardio en aquellos pacientes que se encuentren controlados con trombolíticos o quienes inicialmente no vayan a recibir ningún otro tratamiento de perfusión.
- Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.

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.

Efectos farmacodinámicos:

A la dosis de 2,5 mg, 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 (RIN) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido raramente informes espontáneos de TTPa elevado con la dosis de 2,5 mg. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPa. A la utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (RIN) de warfarina.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Estudios clínicos:

Prevención de 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: TVP proximal y distal y EP en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor 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 sangrados mayores en el 3,3% de los pacientes tratados con **Arixtra**[®] a la dosis recomendada, frente a un 2,6% de los pacientes tratados con enoxaparina.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259



En los pacientes tratados con **Arixtra**[®] de acuerdo con el régimen recomendado (6 horas después de la cirugía), la tasa de sangrado mayor fue de 2,8%. En los estudios frente a enoxaparina 30 mg dos veces al día iniciada 12 a 24 horas después de la cirugía, se observó sangrado mayor en 1,9% de los pacientes tratados con **Arixtra**[®] a la dosis recomendada, frente al 1,1% con enoxaparina.

Profilaxis extendida: 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:

Luego del tratamiento con **Arixtra**[®] 2,5 mg durante 7 ± 1 día, los pacientes con cirugía de fractura de cadera fueron randomizados y tratados con **Arixtra**[®] 2,5 mg una vez al día o placebo, durante un período adicional de 21 ± 2 días.

La profilaxis extendida con **Arixtra**[®] proporcionó una reducción significativa en la incidencia global de ETV en comparación con placebo (1,4% versus 35%, respectivamente). **Arixtra**[®] también proporcionó una reducción significativa en la incidencia de ETV sintomática [TVP y/o EP (0,3% versus 2,7%, respectivamente)]. Se ha observado sangrado mayor no mortal en la zona quirúrgica en 2,4% de los pacientes tratados con **Arixtra**[®] en comparación con 0,6% de los pacientes tratados con placebo.

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 randomizado, 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 período 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 sangrado 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 randomizado y doble ciego se trataron 839 pacientes con **Arixtra**[®] 2,5 mg o placebo una vez al día durante un período de 6 a 14 días. Este estudio incluyó a pacientes no quirúrgicos inmovilizados con enfermedad aguda, de edad ≥ 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 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 sangrado grave en 1 paciente (0,2%) de cada grupo.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica I.M.P. 19259

6940

PHOENIX

A.N.M. I - N.º S. DE F.

Cedula N° 202



Tratamiento de la TVP:

En un estudio clínico doble ciego y randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró **Arixtra**® 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia conjunta con antagonistas de la vitamina K, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y se continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un RIN de 2-3. El criterio de evaluación primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el día 97. El tratamiento con **Arixtra**® demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9% y 4,1%, respectivamente).

Se observó sangrado mayor durante el período inicial del tratamiento en 1,1% de los pacientes tratados con **Arixtra**® comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del EP:

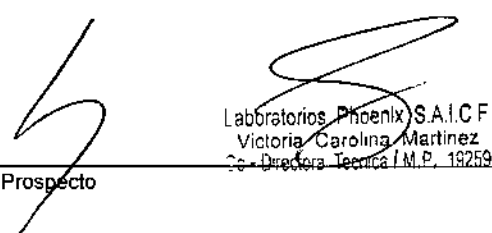
Se realizó un estudio clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammagrafía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombólisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes randomizados podrían haber sido pretratados con heparina no fraccionada (HNF) pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró **Arixtra**® 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con HNF administrada IV en bolo (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPa entre 1,5–2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes recibieron tratamiento durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y que se continuó durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un RIN de 2-3. El criterio de evaluación primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el día 97. El tratamiento con **Arixtra**® demostró ser no inferior a la HNF (incidencia TEV 3,8% y 5,0%, respectivamente).

Se observó durante el período inicial del tratamiento un sangrado mayor en 1,3% de los pacientes tratados con **Arixtra**®, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con HNF.

Tratamiento de AI/IMSEST:

En un estudio doble ciego, randomizado, para demostrar no inferioridad (OASIS 5) se evaluó la seguridad y eficacia de **Arixtra**® 2,5 mg administrado en forma subcutánea una vez al día *versus* enoxaparina 1 mg/kg en forma subcutánea dos veces al día, en aproximadamente 20.000 pacientes con AI/IMSEST. La mediana de la duración del tratamiento fue de 6 días en el grupo tratado con **Arixtra**® y 5 días en el grupo tratado con enoxaparina. La edad promedio de los pacientes fue de 67 años, y aproximadamente el 60% tenía por lo menos 65 años. Aproximadamente un 40% y 17% de los pacientes tenían insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min) o moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min), respectivamente.

El criterio de evaluación primario adjudicado fue un combinado de muerte, infarto de miocardio e isquemia refractaria dentro de los 9 días de randomización. **Arixtra**® fue tan eficaz como la



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Co-Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX
Mesa de Entradas N° 703

enoxaparina en el criterio de evaluación primario. De los pacientes tratados con **Arixtra**[®] o enoxaparina, un 5,8% y 5,7% respectivamente, experimentó un evento al día 9 (Índice de riesgo: 1,01; IC 95%: 0,90; 1,13; valor de p de no inferioridad de una rama con respecto a la otra = 0,003).

Hubo una reducción del 17% en el riesgo de todas las causas de mortalidad, a favor de **Arixtra**[®] en el día 30 (**Arixtra**[®] 2,9%, enoxaparina 3,5%, índice de riesgo 0,83; IC 95%: 0,71; 0,97; valor p=0,02) que fue evidente en el día 14 (**Arixtra**[®] 2,1%, enoxaparina 2,4%, índice de riesgo 0,86; IC 95%: 0,72; 1,04; valor p=0,14) y sostenido hasta el día 180 (**Arixtra**[®] 5,7%, enoxaparina 6,4%, Índice de riesgo 0,89; IC 95%: 0,80; 1,00; valor p=0,05). Los efectos de **Arixtra**[®] y enoxaparina en la incidencia de infarto de miocardio e isquemia refractaria fueron similares en todos los puntos de tiempo. Los hallazgos de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos demográficos, incluyendo ancianos y pacientes con insuficiencia renal, y en todo el intervalo de medicamentos e intervenciones concomitantes.

El tratamiento con **Arixtra**[®] fue asociado con una reducción clínica y estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor comparado con enoxaparina. En el día 9, la incidencia del sangrado mayor con **Arixtra**[®] y enoxaparina fue de 2,1% y 4,1%, respectivamente (Índice de riesgo 0,52; IC 95%: 0,44; 0,61; p< 0,001). La menor incidencia de sangrado mayor con **Arixtra**[®] comparado con enoxaparina, fue observado también consistentemente en todos los subgrupos demográficos, incluyendo ancianos y pacientes con insuficiencia renal, y cuando **Arixtra**[®] fue administrado concomitantemente con aspirina, tienopiridinas o inhibidores de GPIIb/IIIa.

En pacientes sometidos a cirugía de injerto de arteria coronaria (bypass) (CABG – siglas en inglés de coronary artery bypass graft) la incidencia de sangrado severo el día 9 fue similar con **Arixtra**[®] y enoxaparina (9,7% y 9,8% respectivamente).

Tratamiento de la AI o el IMSEST en pacientes sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) en complemento 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 randomizaron 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 randomizados 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 randomizados 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 sangrado mayor, sangrado menor o complicaciones en la vía de acceso peri-ICP (definido como tiempo de randomización hasta 48 horas después de la ICP).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica / M.P. 19259



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS

Paciente N° 204

PHOENIX

Resultado	Incidencia		Odds Ratio ¹ (IC95%)	p-valor
	Dosis baja de HNF N = 1024	Dosis estándar de HNF N = 1002		
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; 0,97)	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 randomizados a "dosis baja de HNF" o "dosis estándar de HNF" respectivamente durante la ICP.

Cuatro (0,3%) pacientes no randomizados 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 IMCEST:

En un estudio doble ciego randomizado (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%). La edad promedio de los pacientes fue de 61 años y aproximadamente el 40% tenía por lo menos 65 años. Aproximadamente un 40% y 14% de los pacientes tenían insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min) o moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min), respectivamente.

El criterio de evaluación primario adjudicado fue un combinado de muerte e infarto de miocardio recurrente dentro de los 30 días de randomización. **Arixtra**[®] fue superior al control en el criterio de evaluación primaria. De los pacientes tratados con **Arixtra**[®] o control, un 9,7% y 11,1% respectivamente, experimentó un evento al día 30 (índice de riesgo: 0,86; IC 95%: 0,77; 0,96; p=0,008). Este beneficio estadísticamente significativo fue observado el día 9 y se mantuvo hasta el día 180.

El día 30 hubo una reducción del 13% en el riesgo de todas las causas de mortalidad a favor de **Arixtra**[®] (**Arixtra**[®] 7,8%, control 8,9%, HR: 0,87; IC 95%: 0,77; 0,98; p=0,02) que fue evidente en el día 9 (**Arixtra**[®] 6,1%, control 7,0%, HR: 0,86; IC 95%: 0,75; 0,99; p=0,04) y sostenido hasta el día 180 (**Arixtra**[®] 9,9%, control 11,1%, HR: 0,88; IC 95%: 0,79; 0,99; p=0,03).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
De. Dirección Técnica M.P. 10250



En pacientes para quienes un trombolítico fue elegido como estrategia de reperfusión, **Arixtra**[®] redujo el riesgo de muerte e infarto de miocardio recurrente en el día 30. De los pacientes tratados con **Arixtra**[®] o control que recibieron trombolíticos, un 10,9% y 13,6% respectivamente, experimentó un evento al día 30 (HR: 0,79; IC 95%: 0,68; 0,93; p=0,003).

En pacientes para quienes la ICP primaria fue elegida como estrategia de reperfusión, no hubo un beneficio de eficacia con **Arixtra**[®]. La incidencia de muerte e infarto de miocardio recurrente el día 30 en pacientes tratados con **Arixtra**[®] y control fue de 6,0% y 4,8% respectivamente (HR: 1,26; IC 95%: 0,96; 1,66; p=0,1).

En pacientes que fueron tratados sin ICP primaria o trombolíticos, **Arixtra**[®] redujo el riesgo de muerte e infarto de miocardio recurrente en el día 30. De los pacientes tratados con **Arixtra**[®] o control, un 12,1% y 15,0% respectivamente, experimentó un evento al día 30 (HR: 0,79; IC 95%: 0,65; 0,97; p=0,023). Los hallazgos de eficacia fueron consistentes en todos los subgrupos demográficos, incluyendo ancianos y pacientes con insuficiencia renal, y en todo el intervalo de medicamentos concomitantes.

El tratamiento con **Arixtra**[®] no estuvo asociado con un aumento en el riesgo de sangrado en la población general o en los subgrupos demográficos, incluyendo ancianos y pacientes con insuficiencia renal, ni cuando se administró concomitantemente aspirina y tienopiridinas. En general, el 1,1% de los pacientes tratados con **Arixtra**[®] y el 1,4% de los pacientes control experimentó un sangrado al día 9, definida según el criterio modificado de trombólisis en el infarto de miocardio (TIMI – siglas en inglés de modified thrombolysis in myocardial infarction criteria).

En pacientes para quienes un trombolítico fue elegido como estrategia de reperfusión, la incidencia de sangrado severo en el día 9 fue de 1,3% con **Arixtra**[®] y 2,0% con control. En pacientes para quienes la ICP primaria fue elegida como estrategia de reperfusión, la incidencia de sangrado severo en el día 9 fue de 1,0% con **Arixtra**[®] y 0,4% con control. En pacientes que fueron tratados sin ICP primaria o trombolíticos, la incidencia de sangrado severo en el día 9 fue de 1,2% con **Arixtra**[®] y 1,5% con control.

En pacientes sometidos a ICP no primaria (n=234), donde se registró que recibieron adjunto para la anticoagulación una HNF durante el procedimiento (238 procedimientos), la incidencia de sangrado severo que ocurrió posterior a la ICP fue baja y similar para **Arixtra**[®] (2,1%; 5 casos) y el control (1,3%; 3 casos) en el día 9.

En aquellos pacientes con IMCEST tratados con **Arixtra**[®] que fueron sometidos a ICP no primaria [n=311(318 procedimientos)], con recomendación de anticoagulación con HNF durante el procedimiento, se registró un evento de trombos en el catéter guía. Sin embargo, este paciente recibió HNF como tratamiento para el evento de trombos en el catéter guía, no como profilaxis previa a la ICP. Aproximadamente el 1% de los pacientes experimentaron cirugía de CABG. En estos pacientes, la incidencia de sangrado severo en el día 9 fue de 6,9% con **Arixtra**[®] y 17,1% con control.

Tratamiento de pacientes con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda sin TVP concomitante

Se realizó un estudio clínico randomizado, 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 (clearance 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

6940



A.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 206

PHOENIX

superficial (< 90 días), o trombosis venosa superficial asociada a escleroterapia o a una complicación de la colocación una vía intravenosa, o cuando hubiera alto riesgo de sangrado.

Los pacientes se randomizaron 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 clearance 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.

Uso en pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Arixtra**® en pacientes pediátricos.

En un estudio abierto, se administró **Arixtra**® a 24 pacientes pediátricos con diagnóstico de trombosis venosa al inicio del estudio (con la excepción de un paciente que tuvo una trombosis arterial). Ningún paciente tuvo TIH, aunque un paciente tenía una historia clínica de TIH luego de la oxigenación por membrana extracorporal. La mayoría de los pacientes eran hispanos (67%) y el 58% eran hombres. Diez pacientes tenían entre 1 a ≤ 5 años de edad (intervalo de peso 8 a 20 kg), 7 pacientes tenían 6 a ≤ 12 años de edad (intervalo de peso 17 a 47 kg), y 7 pacientes tenían 13 a ≤ 18 años de edad (escala de pesos de 47 a 130 kg). **Arixtra**® se administró a una dosis inicial de 0,1 mg/kg por vía subcutánea una vez al día. La dosificación se ajustó para alcanzar las concentraciones máximas de fondaparinux sódico (0,5 a 1 mg/l). Un paciente recibió de modo concomitante warfarina y **Arixtra**® por 3 días durante el estudio. La duración media del tratamiento en este estudio fue de 3,5 días.

El propósito de este estudio fue evaluar la farmacocinética y la seguridad de **Arixtra**® en una población pediátrica. La mayoría de los pacientes (88%) alcanzaron las concentraciones objetivo de fondaparinux luego de la primera dosis de fondaparinux. Los modelos farmacocinéticos y de simulación demostraron que la dosis de 0,1 mg/kg una vez al día resultó en concentraciones de fondaparinux que eran similares a las observadas en adultos que reciben **Arixtra**® para el tratamiento de la TVP o EP. No hubo diferencias aparentes en la consecución del rango de concentración objetivo de fondaparinux entre los grupos de edad.

Dos pacientes presentaron informes de sangrado durante el estudio. Uno de los pacientes experimentó una encefalopatía hipertensiva acompañada de hemorragia intracraneal en el día 5 de la terapia lo cual resultó en la discontinuación de **Arixtra**®. Se reportó sangrado gastrointestinal menor en otro paciente en el día 5 de tratamiento que resultó en la interrupción temporal de **Arixtra**®.

[Handwritten signature]

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica I.M.P. 19259

6940



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS

Refollado N° 207

PHOENIX

Propiedades farmacocinéticas

Actividad anti-Xa:

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de fondaparinux cuantificadas vía actividad anti Factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

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 ($C_{m\acute{a}x}$ media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC. Luego de la administración única en bolo endovenoso a sujetos ancianos sanos, la farmacocinética de fondaparinux es lineal en el rango terapéutico.

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: $C_{m\acute{a}x}$ (mg/l): 0,39 (31%), $T_{m\acute{a}x}$ (h): 2,8 (18%) y $C_{m\acute{i}n}$ (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 $C_{m\acute{a}x}$ (mg/l): 0,50 (32%), $C_{m\acute{i}n}$ (mg/l): 0,19 (58%).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes **Arixtra**® 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado de equilibrio de fondaparinux en pacientes con ETV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: $C_{m\acute{a}x}$ (mg/l) – 1,41 (23%), $T_{m\acute{a}x}$ (h) – 2,4 (8%) y $C_{m\acute{i}n}$ (mg/l) – 0,52 (45%). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para $C_{m\acute{a}x}$ (mg/l), y 0,24 y 0,95 para $C_{m\acute{i}n}$ (mg/l).

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).

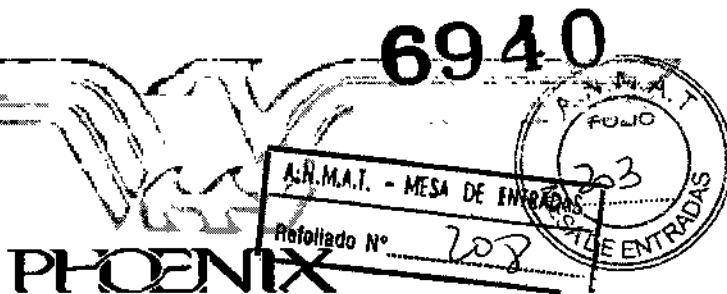
Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo:

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.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Dirección Técnica / M.P. 19259



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. En individuos sanos, una dosis única endovenosa o subcutánea de fondaparinux se excreta del 64% al 77% por vía renal en forma de compuesto inalterado. En pacientes con función renal normal, el clearance promedio de fondaparinux es de 7,82 ml/min.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

Ver la sección *Estudios clínicos – Uso en pacientes pediátricos.*

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, el clearance plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menos que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal:

En comparación con pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 80 ml/min), el clearance plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), el clearance 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. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

- Prevención de ETV:

Un modelo farmacocinético poblacional fue desarrollado usando información obtenida de pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (MOSLL) que recibieron fondaparinux e incluyó pacientes con valores de clearance de creatinina tan bajos como 23,5 ml/min. Las simulaciones farmacocinéticas usando este modelo, mostraron que las exposiciones promedio previstas de fondaparinux en pacientes con clearance de creatinina entre 20-30 ml/min que recibieron 2,5 mg en días alternados fueron similares a aquellas vistas en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 30 a 80 ml/min) que recibieron 2,5 mg una vez al día (Ver *Posología y modo de administración, Advertencias y precauciones*).

Sexo:

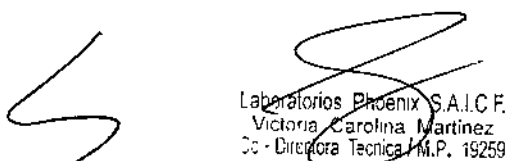
Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

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 clearance plasmático entre pacientes de raza negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Peso corporal:

El clearance plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9% de incremento por 10 kg).


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
D.C. - Directora Técnica I.M.P. 19259



Insuficiencia hepática:

Se espera que las concentraciones de fondaparinux libre no cambien en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y en consecuencia, no es necesario el ajuste de dosis basado en la farmacocinética. Luego de una dosis única subcutánea de fondaparinux en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh categoría B), la C_{max} y el ABC 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 resultó en un aumento del clearance renal de fondaparinux.

La farmacocinética de **Arixtra**[®] 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

Prevención de ETV

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal:

La dosis recomendada de **Arixtra**[®] 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 continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con **Arixtra**[®] por hasta 24 días adicionales (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

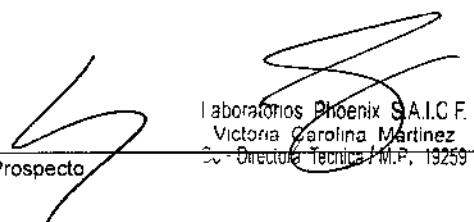
Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual

La dosis recomendada de **Arixtra**[®] 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 farmacodinámicas*).

Tratamiento de TVP y EP

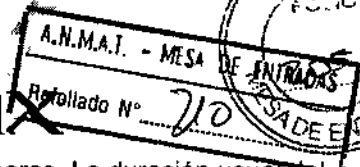
La dosis recomendada de **Arixtra**[®] es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (RIN entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento con antagonistas de


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Directora Técnica F.M.P., 19259

6940

PHOENIX



la vitamina K tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. La duración usual del tratamiento con **Arixtra**[®] es de 5 a 9 días.

Tratamiento de la AI/MSEST

La dosis recomendada de **Arixtra**[®] 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 continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si un paciente va a ser sometido a una ICP durante el tratamiento con **Arixtra**[®], como práctica estándar debería administrarse una 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/MSEST, el tratamiento con **Arixtra**[®] no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

En pacientes que van a ser sometidos a una cirugía de injerto de arteria coronaria (bypass) (CABG), no se deberá administrar **Arixtra**[®] (cuando sea posible) durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá ser reiniciado el tratamiento 48 horas después de la cirugía.

Tratamiento del IMCEST

La dosis recomendada de **Arixtra**[®] es de 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de **Arixtra**[®] se administra por vía endovenosa y las dosis siguientes se administran por inyección subcutánea. Luego del diagnóstico el tratamiento deberá iniciarse lo antes posible, y continuar hasta por 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a experimentar una ICP no primaria durante el tratamiento con **Arixtra**[®], como práctica estándar debería administrarse una 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**[®] deberá estar basado en el juicio clínico. En el estudio clínico de IMCEST con **Arixtra**[®], el tratamiento no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

En pacientes que van a ser sometidos a una cirugía de injerto de arteria coronaria (bypass) (CABG), no se deberá administrar **Arixtra**[®] (cuando sea posible) durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá ser reiniciado el tratamiento 48 horas después de la cirugía.

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. 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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Verónica Carolina Martínez
Co - Directora Técnica / M.P. 19259

PHOENIX

6940



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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Arixtra**[®] en pacientes menores de 17 años de edad.

Pacientes ancianos

Arixtra[®] debe administrarse con precaución en pacientes ancianos, ya que la función renal disminuye con la edad (ver *Insuficiencia renal, Advertencias y precauciones*). En pacientes sometidos a cirugía, el periodo de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de **Arixtra**[®] debe respetarse estrictamente.

Bajo peso corporal

Tratamiento de trombosis venosa superficial:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de **Arixtra**[®] en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda la administración de **Arixtra**[®] en estos pacientes.

Otras indicaciones:

Los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg presentan un riesgo incrementado de sangrado. En pacientes sometidos a cirugía, el periodo de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de **Arixtra**[®] debe respetarse estrictamente.

Insuficiencia renal

Prevención de ETV:

Arixtra[®] no debe administrarse a pacientes con niveles de clearance de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con niveles de clearance de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina > 50 ml/min).

Tratamiento de TVP y EP:

Arixtra[®] debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de clearance de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Arixtra[®] no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de clearance de creatinina < 30 ml/min).

Tratamiento de AII/IMSEST e IMCEST:

No se recomienda la administración de **Arixtra**[®] en pacientes con un clearance de creatinina menor a 20 ml/min (Ver *Advertencias y precauciones*). No se requiere reducción de la dosis para pacientes con un clearance mayor o igual a 20 ml/min (Ver *Advertencias y precauciones*).

Tratamiento de trombosis venosa superficial:

Arixtra[®] no se debe administrar en pacientes con clearance de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con un clearance 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 requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina > 50 ml/min).

Insuficiencia hepática

Tratamiento de la trombosis venosa superficial:

Laboratorios Phoenix S.A. I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C.C. - Directora Técnica I.M.P., 19259



La seguridad y eficacia de **Arixtra**[®] en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada, por lo tanto no se recomienda la administración de **Arixtra**[®] en estos pacientes (ver *Advertencias y precauciones*).

• *Otras indicaciones:*

No es necesario un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave **Arixtra**[®] se debe administrar con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes (Ver *Advertencias y precauciones*).

Modo de administración

Administración subcutánea:

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.

Ver Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

Arixtra[®] está diseñado para su uso bajo guía médica. Los pacientes pueden aplicarse sólo si su médico determina que es apropiado, y con el seguimiento médico necesario. Debe proporcionarse la capacitación adecuada en técnicas de inyección subcutánea. Las instrucciones de uso para la aplicación se incluyen al final del prospecto.

Administración endovenosa (primera dosis sólo en pacientes con IMCEST):

La administración endovenosa debe realizarse a través de una vía endovenosa existente, ya sea directamente o utilizando una minibolsa de solución salina 0,9% de pequeño volumen (25 ó 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 guía 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 minibolsa, se deberá aplicar la infusión durante un período de 1 a 2 minutos.

Contraindicaciones

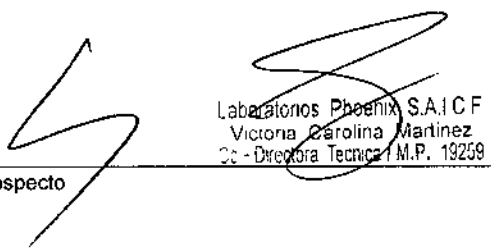
- Hipersensibilidad conocida a fondaparinux o a alguno de sus excipientes.
- Hemorragia significativa, clínicamente activa.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), en tratamiento de TVP y EP.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 20 ml/min), en prevención de ETV, tratamiento de AI/IMSEST, IMCEST y trombosis venosa superficial.

Advertencias y precauciones

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

ICP y riesgo de trombos en el catéter guía:

En pacientes con IMCEST que se sometan a una ICP primaria para la reperfusión, no se recomienda el uso de **Arixtra**[®] antes y durante la ICP. En pacientes con AI/IMSEST y con IMCEST que se someten a una ICP no primaria, no se recomienda el uso de **Arixtra**[®] como único anticoagulante durante la ICP.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
C.C. - Directora Técnica I.M.P. 19259



Por lo tanto, debería ser utilizada una HNF de acuerdo a la práctica estándar (ver *Posología y modo de administración*).

En estudios clínicos que comparan dos regímenes de dosis de HNF durante ICP no primaria, los pacientes con tratamiento por AI/IMSEST fueron randomizados para recibir la dosis estándar de HNF (dosis media de 85 U/kg) o la dosis baja de HNF (dosis media de 50 U/kg). La incidencia de sangrado mayor en el peri-ICP fue del 1,2% con la dosis estándar de HNF y de 1,4% con la dosis baja de HNF.

Los estudios clínicos han mostrado un bajo pero creciente riesgo de desarrollar trombos en el catéter guía de los pacientes tratados únicamente con **Arixtra**[®] como terapia anticoagulante durante la ICP, comparado con el control. En la ICP no primaria en pacientes con AI/IMSEST las incidencias fueron de 1,0% versus 0,3% (**Arixtra**[®] versus enoxaparina) y en la ICP primaria en pacientes con IMCEST fueron de 1,2% versus 0% (**Arixtra**[®] versus control). En pacientes con AI/IMSEST tratados con **Arixtra**[®] que fueron randomizados para recibir la dosis estándar o la dosis baja de HNF durante ICP no primaria, las incidencias de trombos en el catéter guía fueron de 0,1% y 0,5%, respectivamente.

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 **Arixtra**[®]. No hay datos con respecto al uso de **Arixtra**[®] 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 *Posología y modo de administración*).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de **Arixtra**[®] 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.

Hemorragia

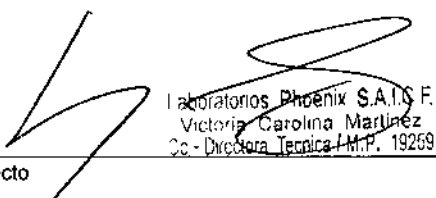
Arixtra[®] debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo: número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, **Arixtra**[®] debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

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 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.

- Prevención y tratamiento de ETV:

Los agentes que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, con excepción de los antagonistas de la vitamina K administrados concomitantemente para el tratamiento de ETV, deberían ser discontinuados previo al inicio de la terapia con **Arixtra**[®]. Si la coadministración es necesaria, puede ser apropiado un monitoreo estrecho (Ver *Interacciones medicamentosas*).


Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica / M.P. 19269



- **Profilaxis de ETV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (horario de la primera inyección de *Arixtra*[®]):**

El horario de la primera inyección de *Arixtra*[®] requiere una estricta adherencia. La primera dosis debe administrarse después de las 6 horas siguientes a la finalización de la cirugía, y solamente luego del establecimiento de la hemostasia. La administración antes de las 6 horas ha sido asociada con un aumento en el riesgo de un sangrado mayor.

Los grupos de pacientes con particular riesgo son aquellos mayores de 75 años, con peso corporal menor a 50 kg o con insuficiencia renal con clearance de creatinina menor a 50 ml/min.

- **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.

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.

En pacientes que reciben *Arixtra*[®] para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

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*). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0%, 4,5% y 6,5% respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5%, 3,6% y 8,3% respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5%, 6,6% y 7,4%, respectivamente. *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*:**

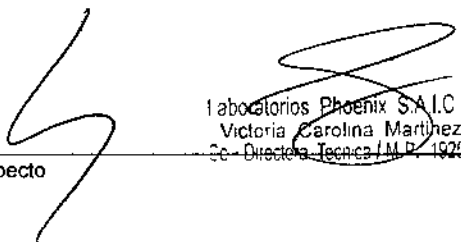
Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. *Arixtra*[®] debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

- **TVP y EP:**

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. *Arixtra*[®] deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población.

- **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.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Directora Técnica I.M.P. 19250



Insuficiencia renal

- Prevención de ETV:

Existe información limitada acerca del uso de fondaparinux para la prevención de ETV en pacientes con clearance de creatinina menor a 20 ml/min. Por lo tanto, **Arixtra**® no está recomendado para la prevención de ETV en estos pacientes (Ver *Posología y modo de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

- Tratamiento de AII/MSEST e IMCEST:

Para el tratamiento de AII/MSEST e IMCEST, existe información clínica limitada sobre el uso de **Arixtra**® 2,5 mg una vez al día en pacientes con clearance de creatinina entre 20 a 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento supera el riesgo (Ver *Posología y modo de administración y Propiedades farmacocinéticas*). **Arixtra**® no está recomendado en pacientes con clearance de creatinina menor a 20 ml/min.

- Tratamiento de trombosis venosa superficial:

Arixtra® no se debe utilizar en pacientes con clearance de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con un clearance 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 requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina > 50 ml/min).

- Tratamiento de TVP y EP:

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0% (34/1.132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) y 14,5% (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) y 11,1% (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) y del 10,7% (3/28), respectivamente. **Arixtra**® está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de clearance de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de clearance de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (Ver *posología y forma de administración, Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas*).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de clearance de creatinina entre 30-50 ml/min). **Arixtra**® deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (Ver *Posología y modo de administración*).

Insuficiencia hepática grave

- Prevención de ETV y Tratamiento de AII/MSEST e IMCEST:

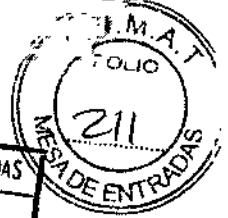
No es necesario ajustar la dosis de **Arixtra**®. No obstante, **Arixtra**® debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que conlleva un mayor riesgo hemorrágico (Ver *Posología y modo de administración*).

- 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.

- Tratamiento de TVP y EP:

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX

F.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
FOLIO N° 216

La administración de **Arixtra**[®] debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.

Pacientes con trombocitopenia inducida por heparina

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. **Arixtra**[®] debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de TIH. No se ha estudiado formalmente la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Se han recibido raramente informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con **Arixtra**[®]. Hasta la fecha no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con **Arixtra**[®] y la ocurrencia de TIH.

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 RIN 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 RIN deseado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de **Arixtra**[®] en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

Embarazo y lactancia

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir **Arixtra**[®] a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX

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.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP ¹
Infecciones e infestaciones	Raro: Infección de la herida postoperatoria.		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente: Hemorragia postoperatoria (varios sitios incluyendo raros casos de hemorragia intracraneal/intracerebral y retroperitoneal), anemia, púrpura. Poco frecuente: Hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación.	Frecuente: Hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuente: Anemia.	Frecuente: Hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, hemoptisis, hemorragia útero-vaginal, hemartrosis, ocular, púrpura, contusiones). Poco frecuente: Anemia, trombocitopenia. Raro: Otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Raro: Reacción alérgica (incluyendo casos muy raros de angioedema, anafilaxia/ reacciones anafilácticas).		Raro: Reacción alérgica (incluyendo casos muy raros de angioedema, anafilaxia/ reacciones anafilácticas).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raro: Hipopotasemia.		Raro: Aumento del nitrógeno no proteico (Npn) ²
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente: Dolor de cabeza. Raro:		Poco frecuente: Cefalea Raro:

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Director Técnico J.M.P. 19259



	Ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, confusión.		Mareos
Trastornos vasculares	Raro: Hipotensión.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raro: Disnea, tos.	Poco frecuente: Disnea.	
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: Náusea, vómito. Raro: Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea.		Poco frecuente: Náuseas, vómitos.
Trastornos hepato biliares	Poco frecuente: Aumento de las enzimas hepáticas, test de la función hepática anormales. Raro: Bilirrubinemia.		Poco frecuente: Función hepática alterada.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente: Rash, prurito, exudado de la herida.	Poco frecuente: Rash, prurito.	Raro: Rash eritematoso.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente: Edema Poco frecuente: Edema periférico, fiebre. Raro: Reacción en el sitio de inyección, dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope.	Poco frecuente: Dolor torácico.	Poco frecuente: Dolor, edema. Raro: Reacción en el lugar de la inyección.

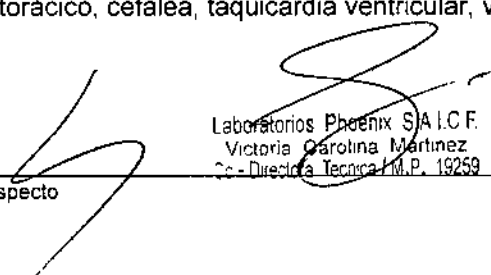
¹ las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

² nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

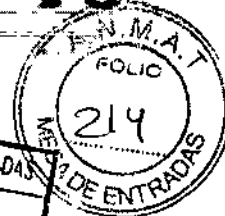
La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) frente a 4,1% (enoxaparina) hasta el día 9 incluido. En el ensayo fase III en IMCEST la incidencia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


 Laboratorios Phoenix SJA I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Co-Directora Técnica I.M.P. 19259

6940



F.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 719

PHOENIX

Sobredosificación

Dosis de **Arixtra**® superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. No existe 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.

Conservación

Conservar a temperatura no mayor a 25°C. No congelar.

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

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

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

Si **Arixtra**® es agregado a una minibolsa de solución salina 0,9%, debería ser idealmente infundida inmediatamente, pero puede ser conservada a temperatura ambiente por hasta 24 horas.

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 minibolsa de pequeño volumen (25 ó 50 ml) de solución salina 0,9%.

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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



6940

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 220



PHOENIX

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento

Composición de Arixtra®

El principio activo de Arixtra® es fondaparinux sódico. Cada jeringa prellenada contiene: 2,5 mg/0,5 ml - 5,0 mg/0,4 ml - 7,5 mg/0,6 ml de fondaparinux sódico.

Los demás componentes de las jeringas prellenadas son: cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectable.

¿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 cardíaco o angina de pecho severa (dolor causado por el estrechamiento de las arterias en el corazón).
- tratar los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos que están profundos en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (trombosis pulmonar).
- tratar los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos que están cerca de la superficie de la piel de las piernas (trombosis venosa superficial).

Antes de usar Arixtra®

No use Arixtra®:

- si es alérgico (*hipersensible*) a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de Arixtra®.
- 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®.

Tenga especial cuidado con Arixtra®:

Antes de utilizar Arixtra®, su médico tiene que saber:

- 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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259



- si presenta un **problema de coagulación**, o una reducción en el número de células necesarias para la coagulación **luego de un tratamiento previo con heparina** (*trombocitopenia inducida por heparina*)
 - **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.

Niños

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.

Información importante sobre los ingredientes de Arixtra®

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.

Informe a su médico si es alérgico al látex.

Uso apropiado del medicamento

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

Arixtra® 2,5 mg

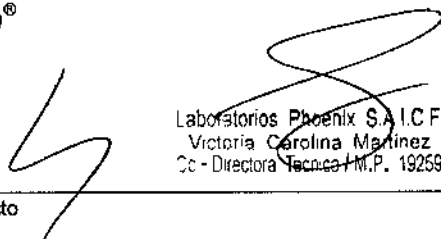
La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día, inyectada aproximadamente a la misma hora cada día. Si padece una enfermedad del riñón, la dosis puede reducirse a 1,5 mg una vez al día.

Arixtra® 5 mg y 7,5 mg

Su peso	Dosis normal
Inferior a 50 kg	5 mg una vez al día
Entre 50 y 100 kg	7,5 mg una vez al día
Superior a 100 kg	10 mg una vez al día. Esta dosis puede reducirse a 7,5 mg una vez al día si padece una enfermedad renal moderada.

Debe inyectarse aproximadamente a la misma hora cada día.

Cómo administrar Arixtra®



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Directora Técnica M.P. 19259



- **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.

Durante cuánto tiempo debe utilizar Arixtra®

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

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, corre el riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón, puede que el coágulo en la sangre no se trate apropiadamente y puede estar en mayor riesgo de desarrollar un nuevo coágulo sanguíneo.

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.

Si ingresa en un hospital o recibe tratamiento para otra dolencia, informe al personal sanitario que está tomando **Arixtra®**.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Efectos indeseables

Al igual que todos los medicamentos, **Arixtra®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe estar atento de las siguientes condiciones:

- **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.

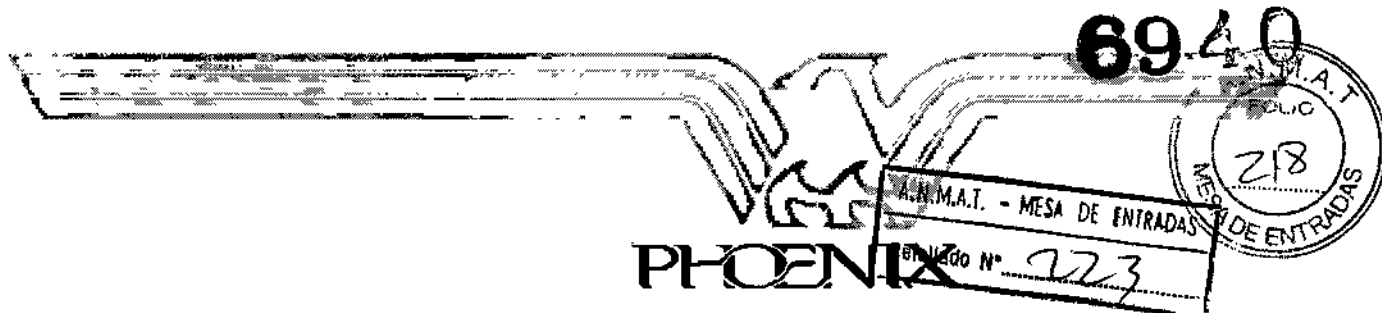
Deje de tomar Arixtra® y busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos 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, moretón, sangre en la orina o las heces, raramente el sangrado puede ocurrir dentro o alrededor del cerebro o en órganos internos)

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica I.M.P. 19269



- hinchazón (*edema*)

Efectos adversos poco frecuentes

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

- hinchazón (*edema*)
- dolor de cabeza
- dolor
- erupción cutánea, picazón en la piel
- fiebre
- alteración de la coagulación
- exudado de la herida
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)
- reducción en el número de glóbulos rojos (*anemia*)

Puede que los siguientes efectos indeseables aparezcan en su análisis de sangre:

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

Efectos adversos raros

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

- reacción alérgica (incluyendo picazón, hinchazón y rash)
- sangrado interno en el cerebro, hígado o abdomen
- erupción cutánea
- ansiedad, confusión
- desmayo, mareo, baja presión arterial, vértigo
- somnolencia, cansancio
- rubor
- tos, dificultad para respirar
- dolor de pecho, dolor en las piernas
- diarrea, constipación.
- dolor de estómago, indigestión
- infección de la herida
- dolor e inflamación del lugar de la inyección
- aumento en el número de plaquetas (*células de la sangre necesarias para la coagulación*)
- aumento en sangre de la cantidad de nitrógeno no proteínico

Efectos adversos raros que pueden aparecer en análisis de sangre:

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

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

Condiciones de conservación y almacenamiento

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

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



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 está 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 cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

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.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

- 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 límpida y no coloreada, no contiene partículas. La solución de las presentaciones de 5, 7,5 y 10 mg es límpida y no coloreada a ligeramente amarilla, 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, al menos a 5 cm al costado del ombligo (Figura 1). 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 enfermera o médico.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX

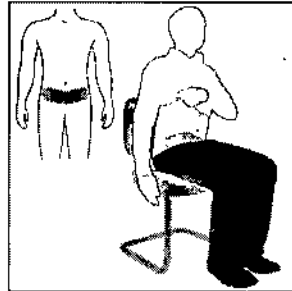
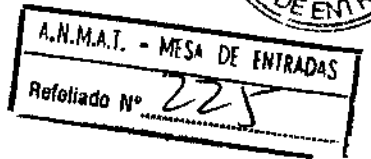


Figura 1

- 4- Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.
- 5- Remueva el protector rígido de la aguja, primero girándolo (Figura 2) y luego tire de ella en línea recta fuera del cuerpo de la jeringa (Figura 3).

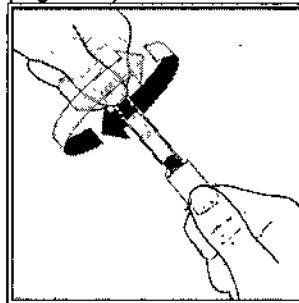


Figura 2

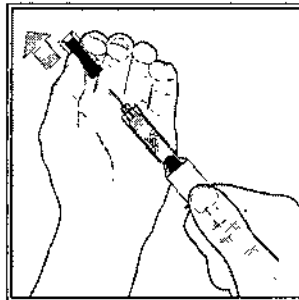
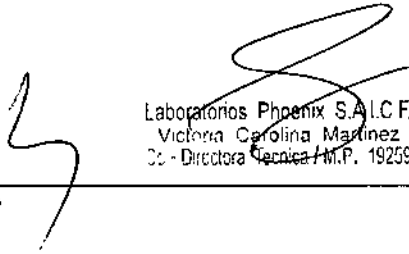


Figura 3

Descarte el protector rígido de la aguja.

Nota importante: no tocar la aguja o permitir que ésta 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).


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Directora Técnica H.M.P. 19259

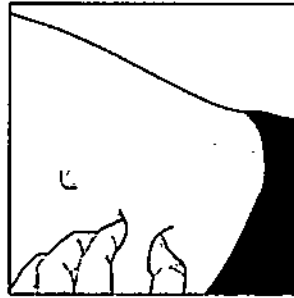


Figura 4

- 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).

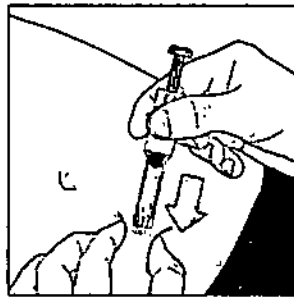


Figura 5

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

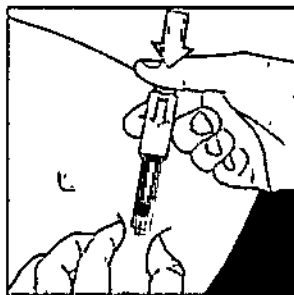
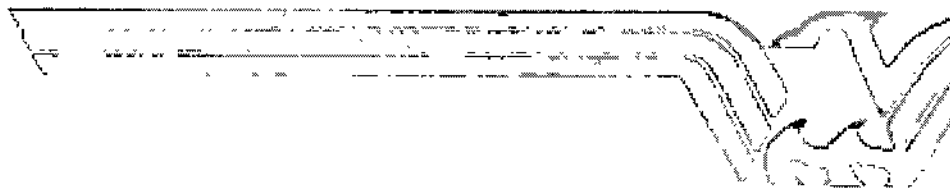


Figura 6

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

Victoria Carolina Martínez
Co-Directora Técnica I.M.P. 19259



6940



PHOENIX

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 227

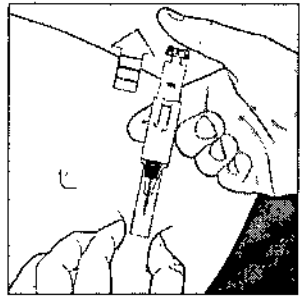


Figura 7

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

Presentación

Envases con 1 y 5 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.

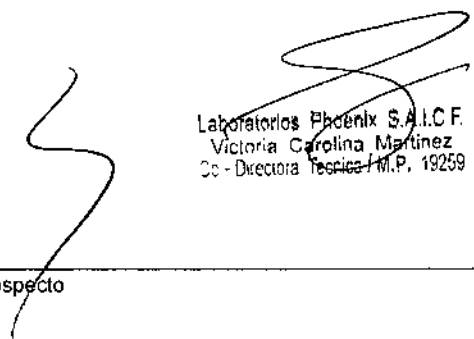
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.432.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Elaborado por: GlaxoSmithKline, Notre Dame de Bondeville – Francia.
Acondicionado e importado por: Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

GDS13-IP11

Fecha de la última revisión:..... - Disp. N°.....


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica M.P. 19259