

ARIXTRA®
(fondaparinux sódico)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

2,5 mg/0,5 mL

7,5 mg/ 0,6 mL

Arixtra® (fondaparinux sódico)

Modelo de texto de bula para profissional de saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Arixtra®
fondaparinux sódico

APRESENTAÇÃO

Solução injetável para uso subcutâneo (apresentação de 2,5 mg e 7,5 mg) ou intravenoso (somente apresentação de 2,5 mg - ver Posologia e Modo de Usar, Advertências e Precauções), apresentada em embalagens contendo 2 seringas.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO

USO ADULTO (A PARTIR DE 17 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada seringa contém:

2,5 mg de fondaparinux sódico em 0,5 mL de solução para injeção ou

7,5 mg de fondaparinux sódico em 0,6 mL de solução para injeção.

Excipientes: cloreto de sódio, água para injeção (ácido clorídrico ou hidróxido de sódio para ajuste do pH, conforme necessário).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, tais como:

- fratura de quadril, incluindo profilaxia estendida;
- cirurgia de substituição de quadril (artroplastia de quadril);
- cirurgia de substituição de joelho (artroplastia de joelho).

Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos em pacientes submetidos à cirurgia abdominal sob o risco de complicações tromboembólicas.

Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos em pacientes que estão sob o risco de complicações tromboembólicas pela mobilidade restringida durante doença aguda.

Tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP).

Tratamento de Tromboembolismo Pulmonar agudo (TEP).

Tratamento da angina instável e da síndrome coronariana aguda, caracterizada por infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, para a prevenção de morte, de infarto do miocárdio e de isquemia refratária.

Tratamento de síndrome coronariana aguda, caracterizada por infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, para a prevenção de morte e de reinfarto em pacientes tratados com trombolíticos ou que inicialmente não receberam nenhuma outra modalidade de terapia de reperfusão.

Tratamento da trombose venosa superficial (TVS) espontânea aguda sintomática dos membros inferiores sem trombose venosa profunda (TVP) concomitante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST-T, fondaparinux é similar à enoxaparina em reduzir o risco de eventos isquêmicos em 9 dias, mas substancialmente reduz sangramento maior e melhora a mortalidade e morbidade em longo prazo.¹

Em pacientes com AI/IAM SSST tratados com fondaparinux e submetidos à ICP não primária, quando receberam HNF durante o procedimento apresentaram baixas incidências de trombo de cateter e de sangramento maior.²

Em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica maior, fondaparinux 2,5 mg subcutâneo uma vez ao dia, começando 6 horas após a cirurgia, demonstrou um maior benefício sobre enoxaparina, alcançando uma redução de risco geral de trombose venosa profunda maior do que 50% sem aumentar o risco de sangramentos clinicamente relevante.³

Fondaparinux administrado subcutâneo uma vez ao dia sem monitoração, é no mínimo tão efetivo e seguro que a administração de heparina não fracionada no tratamento inicial de pacientes hemodinamicamente estáveis com embolia pulmonar.⁴

Fondaparinux administrado subcutâneo uma vez ao dia é no mínimo tão efetivo e seguro que a administração de enoxaparina duas vezes ao dia (dose ajustada pelo peso) no tratamento inicial de pacientes com trombose venosa profunda sintomática.⁵

1. Yusuf, S N Engl J Med 2006;354

2. Steg PG, JAMA 2010.1320

3. Turpie, A Arch Intern Med. 2002;162:1833-1840

4. Büller, HR, n engl j med 349;18

5. Büller, H.R Ann Intern Med. 2004;140:867-873

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos.

Mecanismo de ação

O fondaparinux é um inibidor sintético e seletivo do Fator X ativado (Xa). A atividade antitrombótica de fondaparinux é o resultado da inibição seletiva do Fator Xa mediada pela antitrombina III (ATIII). Através da ligação seletiva à ATIII, o fondaparinux potencializa (em cerca de 300 vezes) a neutralização fisiológica do Fator Xa pela ATIII. A neutralização do Fator Xa interrompe a cascata da coagulação sanguínea e inibe tanto a formação de trombina, quanto o desenvolvimento do trombo.

O fondaparinux não inativa a trombina (Fator II ativado) e não possui nenhum efeito conhecido sobre a função plaquetária.

Efeitos farmacodinâmicos

Na dose de 2,5 mg, o fondaparinux não tem efeito clinicamente relevante nos testes de coagulação de rotina, tais como testes plasmáticos de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de coagulação ativado (TCA) ou tempo de protrombina (TP) /Razão de Normalização Internacional (RNI), nem no tempo de sangramento ou na atividade fibrinolítica. Entretanto, foram recebidos relatos espontâneos raros de TTPa elevados na dose de 2,5 mg.

O fondaparinux não dá reação cruzada com o soro de pacientes com Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) do tipo II.

Atividade anti-Xa

A farmacodinâmica/farmacocinética do fondaparinux são derivadas das concentrações plasmáticas de fondaparinux quantificadas através da atividade do fator anti-Xa. Somente o fondaparinux pode ser usado para calibrar o ensaio anti-Xa. Os padrões internacionais de heparina ou de heparina de baixo peso molecular (HBPM) não são apropriados para esse uso. Como resultado, a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas do calibrador de fondaparinux/litro.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea, o fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de **Arixtra®** de 2,5 mg em indivíduos jovens saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{máx}) de 0,34 mg/L é alcançada em aproximadamente duas horas. As concentrações plasmáticas correspondentes à metade dos valores médios de C_{máx} são alcançadas 25 minutos após a administração.

Em indivíduos idosos saudáveis, a farmacocinética do fondaparinux é linear na faixa de 2 a 8 mg pela via subcutânea. Após a administração subcutânea uma vez ao dia, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido após três a quatro dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{máx} e na Área Sob a Curva (ASC). Após a administração intravenosa em bolus em indivíduos idosos saudáveis, a farmacocinética do fondaparinux se manteve linear ao longo da faixa terapêutica.

Em pacientes submetidos à cirurgia de substituição de quadril recebendo 2,5 mg de **Arixtra®** subcutâneo uma vez ao dia, o pico da concentração plasmática no estado de equilíbrio é de, em média, 0,39 a 0,50 mg/L, alcançado aproximadamente três horas após

a dose. Nesses pacientes, a concentração plasmática mínima no estado de equilíbrio é de 0,14 a 0,19 mg/L.

Em pacientes com trombose venosa profunda sintomática e tromboembolismo pulmonar submetidos a tratamento com 5 mg (peso corporal menor que 50 kg), 7,5 mg (peso corporal de 50 a 100 kg) e 10 mg (peso corporal maior que 100 kg) de **Arixtra®** subcutâneo uma vez ao dia, as doses ajustadas de acordo com o peso corporal fornecem picos médios no estado de equilíbrio e concentrações plasmáticas mínimas similares ao longo de todas as categorias de peso corporal. O pico médio da concentração plasmática no estado de equilíbrio está na faixa de 1,20 a 1,26 mg/L.

Nestes pacientes, a concentração plasmática média mínima no estado de equilíbrio está na faixa de 0,46 a 0,62 mg/L.

Distribuição

Em adultos saudáveis, o fondaparinux administrado por via subcutânea ou intravenosa se distribui principalmente no sangue e somente uma menor fração no fluido extravascular, conforme demonstrado pelo volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio e no estado de não-equilíbrio de 7 a 11 litros. *In vitro*, o fondaparinux está altamente (pelo menos 94%) e especificamente ligado à antitrombina III (ATIII) e não se liga significativamente à outras proteínas plasmáticas, incluindo o Fator plaquetário 4 (PF4) ou as células sanguíneas vermelhas.

Metabolismo

O metabolismo *in vivo* do fondaparinux não foi pesquisado, já que a maioria da dose administrada é eliminada inalterada na urina em indivíduos com função renal normal.

Eliminação

O fondaparinux é eliminado na urina, principalmente como a droga inalterada. Em indivíduos saudáveis, 64 a 77% da dose única subcutânea ou intravenosa são eliminadas na urina em 72 horas. A meia-vida de eliminação é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em indivíduos idosos saudáveis. Em pacientes com função renal normal, o *clearance* médio de fondaparinux é 7,82 mL/min.

Populações especiais de pacientes

• Insuficiência renal

A eliminação do fondaparinux é prolongada em pacientes com insuficiência renal, já que a via principal de eliminação é a excreção urinária da droga de forma inalterada. Em pacientes submetidos à profilaxia após cirurgia eletiva de quadril ou cirurgia de fratura de quadril, o *clearance* total do fondaparinux é aproximadamente 25% menor em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina de 50 a 80 mL/min), aproximadamente 40% menor em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 50 mL/min) e aproximadamente 55% menor em pacientes com insuficiência renal grave (menos de 30 mL/min), em comparação com os pacientes com função renal normal. Os valores associados de meia-vida terminal foram de 29 horas em pacientes com insuficiência renal moderada e de 72 horas em pacientes com insuficiência renal grave. Uma relação similar entre o *clearance* do fondaparinux e a extensão do

comprometimento renal foi observada em pacientes em tratamento da Trombose Venosa Profunda (TVP).

Prevenção de eventos tromboembólicos venosos

Um modelo farmacocinético de população foi desenvolvido usando dados obtidos de pacientes que se submeteram à cirurgia ortopédica maior dos membros inferiores (MOSLL) recebendo fondaparinux e incluíram pacientes com *clearance* de creatinina tão baixos quanto 23,5 mL/min.

Simulações farmacocinéticas usando esse modelo mostraram que exposições médias de fondaparinux em pacientes com *clearance* de creatinina entre 20-30 mL/min, recebendo 1,5 mg uma vez ao dia ou 2,5 mg e em dias alternados foram semelhantes às aquelas observadas em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 80 mL/min) recebendo 2,5 mg uma vez ao dia (ver Posologia e Advertências e precauções).

• Insuficiência hepática

Espera-se que concentrações livres de fondaparinux sejam inalteradas em pacientes com disfunção hepática leve a moderada. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário com base na farmacocinética. Após uma dose subcutânea, única de fondaparinux em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B), a $C_{\max}$ e Área Sob a Curva (ASC) diminuíram em 22% e 39% respectivamente, se comparado a indivíduos com a função hepática normal. As concentrações plasmáticas menores de fondaparinux foram atribuídas à ligação reduzida a ATIII, secundária às concentrações plasmáticas de ATIII inferiores em indivíduos com insuficiência hepática, resultando, portanto, em *clearance* renal elevado de fondaparinux.

A farmacocinética do fondaparinux não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver Posologia e Modo de Usar, Advertências e Precauções).

• Crianças

Os parâmetros farmacocinéticos de **Arixtra®** foram caracterizados em uma análise farmacocinética populacional, com dados de amostragem espessada de sangue de 24 pacientes pediátricos (1-18 anos de idade). A administração, uma vez ao dia, de 0,1mg/kg por via subcutânea a doentes pediátricos resultou numa exposição de fondaparinux semelhante ao observado para adultos quando administradas as doses recomendadas para o tratamento de TVP ou TEP.

• Idosos

A eliminação do fondaparinux é prolongada em pacientes com mais de 75 anos de idade. Em estudos avaliando a profilaxia com 2,5 mg de **Arixtra®** em cirurgia de fratura de quadril ou cirurgia eletiva de quadril, o *clearance* total de fondaparinux foi aproximadamente 25% menor em pacientes com mais de 75 anos, quando comparados com pacientes com menos de 65 anos. Uma relação similar entre o *clearance* de fondaparinux e a idade foi observada em pacientes em tratamento de TVP.

• Sexo

Nenhuma diferença entre os sexos foi observada após o ajuste quanto ao peso corporal.

- **Raça**

As diferenças farmacocinéticas em função da raça não foram estudadas prospectivamente. Contudo, estudos realizados em indivíduos saudáveis asiáticos (japoneses) não revelaram perfil farmacocinético diferente, em comparação a indivíduos caucasianos saudáveis. De modo similar, com base nos resultados da análise farmacocinética populacional conduzida em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica, nenhuma diferença no *clearance* plasmático foi observada entre pacientes negros e caucasianos.

- **Peso corporal**

Em pacientes pesando menos de 50 kg o *clearance* total de fondaparinux é reduzido em aproximadamente 30% (ver o item Advertências e Precauções).

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida ao fondaparinux ou a qualquer um dos excipientes.
- Sangramento ativo clinicamente significativo.
- Endocardite bacteriana aguda.
- Comprometimento renal grave definido pelo *clearance* de creatinina < 20 mL/min.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Via de administração

Arixtra® só deve ser administrado através da via subcutânea. Para tratamento síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST poderá ser utilizada a primeira dose por via intravenosa, sob supervisão médica. **Arixtra®** não deve ser administrado por via intramuscular (ver Posologia e Modo de Usar).

Intervenção coronariana percutânea (ICP) e risco de trombo no cateter percutâneo

Em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) primária para reperfusão, o uso de **Arixtra®** antes e durante a ICP não é recomendado. Em pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à ICP não-primária, o uso de **Arixtra®** como único anticoagulante durante a ICP não é recomendado. Sendo assim, heparina não fracionada (HNF) deve ser usada de acordo com a prática padrão.

Um estudo clínico que comparou dois esquemas posológicos de HNF durante ICP não-primária, os pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST tratados com fondaparinux foram randomizados para receber uma “dose padrão de HNF” (dose média de 85 UI/kg) ou uma “dose baixa de HNF” (dose média de 50 UI/kg). A incidência de sangramento maior peri-ICP foi de 1,2% com a “dose padrão de HNF” e de 1,4% com a “dose baixa de HNF” (ver o item Resultados de Eficácia).

Estudos clínicos mostraram baixo risco de trombo no cateter percutâneo em pacientes tratados exclusivamente com **Arixtra®** para anticoagulação durante a ICP, porém risco aumentado quando comparado com o controle. A incidência durante a ICP não-primária em angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST foi 1,0% vs 0,3% (fondaparinux vs enoxaparina); e durante ICP primária em infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, foi 1,2% vs 0% (fondaparinux vs controle). Nos pacientes

com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST tratados com fondaparinux e randomizados para receber esquemas de “dose padrão” ou de “dose baixa” de HNF durante ICP não-primária, as incidências de trombo no cateter foram de 0,1% e 0,5% respectivamente (ver o item Resultados de Eficácia).

Pacientes com trombose venosa superficial

A presença de trombose venosa superficial deve ser confirmada e a trombose venosa profunda concomitante deve ser descartada antes de iniciar o tratamento com **Arixtra®**. Não existem estudos sobre o uso de 2,5mg de fondaparinux em pacientes com trombose venosa superficial e trombose venosa profunda concomitante.

Hemorragia

Arixtra®, como outros anticoagulantes, deve ser usado com cautela em condições nas quais haja risco aumentado de hemorragia (tais como distúrbios congênitos ou adquiridos envolvendo sangramento, doença gastrointestinal ulcerativa ativa, hemorragia intracraniana recente, momento logo após cirurgia cerebral, espinhal ou oftálmica).

Agentes que podem aumentar o risco de hemorragia não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Esses agentes incluem desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas do receptor GP IIb/IIIa, heparina, heparinoides ou heparina de baixo peso molecular (HBPM).

Quando necessário, tratamento concomitante com antagonista de vitamina K deve ser administrado. Outros agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e NSAIDs devem ser usados com cautela. Se a coadministração for essencial, o monitoramento rigoroso é necessário.

-Prevenção e tratamento de Eventos Tromboembólicos Venosos

Outros medicamentos que aumentem o risco de hemorragia, com exceção dos antagonistas de vitamina K usados concomitantemente para o tratamento de eventos tromboembólicos venosos, não devem ser administrados com **Arixtra®**. Se a coadministração for essencial, o estrito monitoramento é recomendado (ver Interações medicamentosas).

-Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos após cirurgia (tempo da primeira injeção de Arixtra®)

O momento da primeira injeção requer a estrita aderência. A primeira dose não deve ser administrada antes de seis horas após o término da cirurgia e somente após o estabelecimento da hemostase. A administração antes das seis horas tem sido associada a risco aumentado de sangramento de grande porte. Grupos de pacientes com risco particular são aqueles a partir dos 75 anos de idade, com peso inferior a 50 kg ou com insuficiência renal com *clearance* de creatinina menor que 50 mL/min.

Tratamento de angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST

Arixtra® deve ser usado com cautela em pacientes que estejam fazendo tratamento concomitante com outras drogas que aumentem o risco de hemorragia (como inibidores da GPIIb/IIIa ou trombolíticos).

Tratamento de trombose venosa superficial

Arixtra® deve ser usado com cautela em pacientes que estejam fazendo tratamento concomitante com outras drogas que aumentem o risco de hemorragia.

Anestesia espinhal/epidural ou punção lombar

Hematomas epidurais ou espinhais, que podem resultar em paralisia de longa duração ou permanente, podem ocorrer com o uso de anticoagulantes e anestesia espinhal/epidural ou punção lombar. O risco desses raros eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório de cateteres epidurais de longa permanência ou o uso concomitante de outros medicamentos que afetem a hemostasia.

Pacientes idosos

A população idosa está sob risco aumentado de sangramento. Como a função renal geralmente diminui com a idade, os pacientes idosos podem mostrar eliminação reduzida e exposição aumentada ao **Arixtra®**.

Arixtra® deve ser usado com cautela em pacientes idosos (ver Posologia).

Baixo peso corporal

Pacientes com peso corporal inferior a 50 kg estão sob risco aumentado de sangramento. A eliminação do fondaparinux diminui com a diminuição do peso. **Arixtra®** deve ser usado com cautela nesses pacientes (ver Posologia).

Pacientes com trombose venosa superficial

Não existem estudos disponíveis para o uso de **Arixtra®** no tratamento de trombose venosa superficial em pacientes com peso corporal inferior a 50 kg.

Portanto, **Arixtra®** não é recomendado para o tratamento de trombose venosa superficial nestes pacientes (ver Posologia).

Insuficiência renal

O *clearance* plasmático do fondaparinux diminui com o aumento da gravidade da insuficiência renal e está associado a risco aumentado de hemorragia (ver Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência renal, particularmente aqueles com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min apresentam risco aumentado de episódios de sangramento e de eventos tromboembólicos venosos.

Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos

Existem limitados dados clínicos disponíveis para o uso de fondaparinux na prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com *clearance* da creatinina menor que 20 mL/min. Sendo assim, **Arixtra®** não é recomendado na prevenção de eventos tromboembólicos venosos nesses pacientes (ver Posologia e Propriedades farmacocinéticas).

Tratamento de Eventos Tromboembólicos Venosos

Existem limitados dados clínicos disponíveis para o uso de fondaparinux no tratamento de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com *clearance* da creatinina menor que 30 mL/min. Sendo assim, **Arixtra®** não é recomendado no tratamento de eventos

tromboembólicos venosos nesses pacientes (ver Posologia e Propriedades farmacocinéticas).

Tratamento de angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST

Existem dados clínicos limitados sobre o uso de **Arixtra®** para o tratamento de angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com *clearance* de creatinina entre 20 e 30 mL/min. Sendo assim, o médico deverá determinar se os benefícios do tratamento superam os riscos (ver Posologia, Modo de usar e Propriedades farmacocinéticas). **Arixtra®** não é recomendado em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 20 mL/min.

Tratamento trombose venosa superficial

Existem dados clínicos limitados disponíveis para o uso de fondaparinux no tratamento de trombose venosa superficial em pacientes com *clearance* da creatinina menor que 30 mL/min. Sendo assim, **Arixtra®** não é recomendado no tratamento de eventos tromboembólicos venosos nesses pacientes. Devido aos dados clínicos limitados, fondaparinux deve ser utilizado com cautela em pacientes com o *clearance* da creatinina entre 30 e 50 mL/min (ver Posologia).

Insuficiência hepática severa

Em pacientes com elevação no tempo de protrombina, o uso de **Arixtra®** deve ser considerado com cautela, porque há risco aumentado de sangramento por uma possível deficiência dos fatores de coagulação em pacientes com insuficiência hepática severa (ver Posologia).

Tratamento de trombose venosa superficial

Existem dados clínicos limitados disponíveis para o uso de fondaparinux no tratamento de trombose venosa superficial em pacientes com insuficiência hepática severa. Desta forma, **Arixtra®** não é recomendado para o tratamento de eventos tromboembólicos venosos nesses pacientes (ver Posologia).

Trombocitopenia Induzida pela Heparina

Arixtra® não se liga ao fator plaquetário 4 e não dá reação cruzada com o soro de pacientes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH) tipo II. **Arixtra®** deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de TIH. A eficácia e a segurança de **Arixtra®** não foram formalmente estudadas em TIH do tipo II. Foram recebidos relatos espontâneos raros de TIH em pacientes tratados com **Arixtra®**. Até agora não foi estabelecida associação causal entre o tratamento com **Arixtra®** e a ocorrência de TIH.

Alergia ao látex

A capa da agulha da seringa preenchida pode conter borracha de látex natural, que tem potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito na habilidade de dirigir e de usar máquinas foi realizado.

Carcinogenicidade

Nenhum estudo de longa duração foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de **Arixtra®**.

O fondaparinux não foi genotóxico no teste de Ames, no ensaio de mutação da célula do linfoma do rato (L5178Y/TK+/-), no teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos, no teste de síntese de DNA não programada em hepatócitos de ratos ou no teste de micronúcleos em ratos.

Gravidez

Existem dados clínicos limitados disponíveis sobre a exposição durante a gravidez. **Arixtra®** não deve ser prescrito às mulheres grávidas a menos que o benefício exceda o risco.

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses subcutâneas de até 10 mg/kg/dia (cerca de 5 e 12 vezes quando a exposição humana for de uma dose de 2,5 mg, ou 2 e 4 vezes quando a exposição humana for de 7,5 mg, com base na ASC) e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou dano ao feto devido à administração de fondaparinux sódico. Como os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, fondaparinux sódico não deve ser prescrito às mulheres grávidas a menos que o risco de TEV supere o risco potencial para o feto.

Lactação

O fondaparinux é excretado no leite das ratas, mas não se sabe se o mesmo acontece no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com **Arixtra®**.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O fondaparinux não inibe consideravelmente os CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*.

Assim, não se espera que **Arixtra®** interaja com outros medicamentos *in vivo* através da inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Como o fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas, a não ser a ATIII, nenhuma interação com outros medicamentos através do deslocamento da ligação proteica é esperada.

O risco hemorrágico é aumentado com utilização concomitante de fondaparinux e fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver Advertências e precauções).

Em estudos clínicos realizados com fondaparinux, o uso concomitante de varfarina (anticoagulante oral), ácido acetilsalicílico (inibidor plaquetário), piroxicam (anti-inflamatório não-esteroidal) e digoxina (glicosídeo cardíaco) não afetaram significativamente a farmacocinética ou a farmacodinâmica do fondaparinux. Além disso,

o fondaparinux não influenciou a atividade RNI da varfarina, nem o tempo de sangramento sob tratamento com ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética ou a farmacodinâmica da digoxina no estado de equilíbrio.

Incompatibilidade

Na ausência de estudos de compatibilidade, **Arixtra®** não deve ser administrado juntamente com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservação

Conservar em temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

A seringa contém um líquido incolor, límpido a praticamente límpido.

As soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente quanto à possível presença de material particulado ou de descoloração, antes da administração.

A seringa preenchida de **Arixtra®** foi planejada para conter um sistema de proteção automático da agulha, de modo a prevenir ferimentos pela perfuração com a agulha após a injeção.

Qualquer produto não usado ou material residual devem ser descartados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Arixtra® só deve ser administrado através da via subcutânea. Para tratamento de síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST poderá ser utilizada a primeira dose por via intravenosa, sob supervisão médica. **Arixtra®** não deve ser administrado por via intramuscular.

Via de administração subcutânea

A injeção subcutânea deve ser administrada da mesma forma que injeções com seringas comuns. Os locais de administração subcutânea devem ser alternados entre a parede abdominal ântero-lateral esquerda e direita e póstero-lateral esquerda e direita. Para evitar a perda de medicamento quando estiver usando a seringa preenchida, não expelir a bolha

de ar da seringa antes da injeção. Toda a extensão da agulha deve ser inserida perpendicularmente em uma prega da pele mantida entre o polegar e o indicador. A prega na pele deve ser mantida durante a aplicação da injeção.

Arixtra® destina-se ao uso sob orientação de um médico. Os pacientes podem se autoinjetar somente se seus médicos determinarem que isso seja apropriado e com acompanhamento médico, conforme necessário. O treinamento apropriado na técnica de injeções subcutâneas deve ser fornecido. As instruções para a autoadministração estão descritas na bula do paciente.

Via de administração intravenosa (primeira dose em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST somente)

A administração intravenosa deve ser feita somente através de cateter intravenoso, diretamente ou através de um pequeno volume de solução salina 0,9% (25 ou 50 mL). Para evitar a perda de medicamento quando estiver usando a seringa preenchida, não expelir a bolha de ar da seringa antes da injeção. Se for administrado diretamente, deve-se passar uma solução salina pelo cateter após a injeção, para garantir que todo o medicamento foi administrado. No caso de administrar através de solução salina, a infusão deve ocorrer entre um e dois minutos.

Se **Arixtra®** for adicionado a uma minibolsa de solução salina 0,9 %, ele deve ser infundido imediatamente, podendo ser armazenado a temperatura ambiente por até 24 horas.

Posologia

Adultos

- **Prevenção de eventos tromboembólicos venosos**

- **Cirurgia ortopédica e abdominal:** a dose recomendada de **Arixtra®** é de 2,5 mg uma vez ao dia, administrados após a cirurgia através de injeção subcutânea.

O momento da primeira dose não deve ser antes de seis horas após o término da cirurgia e somente após o estabelecimento da hemostasia (ver Advertências e Precauções).

O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído, usualmente até que o paciente esteja deambulando, pelo menos cinco a nove dias após a cirurgia.

A experiência mostra que em pacientes submetidos à cirurgia de fratura de quadril, o risco de eventos tromboembólicos venosos continua além dos nove dias após a cirurgia. Nesses pacientes, o uso de profilaxia prolongada com **Arixtra®** deve ser considerado por até 24 dias adicionais.

- **Pacientes sob o risco de complicações tromboembólicas:** a dose recomendada de **Arixtra®** é de 2,5 mg uma vez ao dia, administrados através de injeção subcutânea. Tratamentos de 6 a 14 dias foram clinicamente estudados nos pacientes.

- **Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar agudo (TEP)**

A dose recomendada de **Arixtra®** a ser administrada através de injeção subcutânea uma vez ao dia é de:

- 5 mg para peso corporal menor que 50 kg;
- 7,5 mg para peso corporal de 50 a 100 kg;
- 10 mg para peso corporal maior que 100 kg.

O tratamento deve ser continuado por pelo menos cinco dias e até que a anticoagulação oral adequada esteja estabelecida (Razão Internacional Normalizada, 2 à 3). O tratamento concomitante com antagonistas de vitamina K deve ser iniciado tão logo seja possível, usualmente dentro de 72 horas. A duração usual do tratamento com **Arixtra®** é de cinco a nove dias.

- **Tratamento de angina instável/infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST**

A dose recomendada de **Arixtra®** é de 2,5 mg uma vez ao dia, via injeção subcutânea. O tratamento deve ser iniciado tão logo seja feito o diagnóstico e continuado por até oito dias ou até a alta hospitalar.

Se um paciente é submetido à intervenção coronariana percutânea (ICP) enquanto estiver fazendo uso de **Arixtra®**, uma dose de heparina não fracionada (HNF), segundo a prática padrão, deve ser administrada adicionalmente durante a ICP, considerando-se o risco potencial de o paciente sofrer hemorragia, e levando em conta o tempo desde a última dose de fondaparinux (ver Advertências e Precauções).

O tempo para recomençar a administração subcutânea de **Arixtra®** após remoção do cateter percutâneo deve ser baseado em julgamento clínico.

No estudo clínico de angina instável/infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, o tratamento não foi reiniciado antes de duas horas após remoção do cateter percutâneo. Em pacientes que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, **Arixtra®**, quando possível, não deve ser administrado durante as 24 horas que antecedem a cirurgia e deve ser reiniciado 48 horas após a cirurgia.

- **Tratamento de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST**

A dose recomendada de **Arixtra®** é de 2,5 mg uma vez ao dia. A primeira dose deve ser administrada via intravenosa, e as doses subsequentes, via injeção subcutânea. O tratamento deve ser iniciado tão logo seja feito o diagnóstico e continuado por até oito dias ou até a alta hospitalar.

Se um paciente é submetido à intervenção coronariana percutânea (ICP) não-primária enquanto estiver fazendo uso de **Arixtra®**, uma dose de heparina não fracionada (HNF), segundo a prática padrão, deve ser administrada adicionalmente durante a ICP, considerando-se o risco potencial de o paciente desenvolver hemorragia, e levando em conta o tempo desde a última dose de fondaparinux (ver Advertências e Precauções).

O tempo para recomençar a administração subcutânea de **Arixtra®** após remoção do cateter percutâneo deve ser baseado em julgamento clínico.

No estudo clínico de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, o tratamento não foi reiniciado antes de três horas após remoção do cateter percutâneo.

Em pacientes que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, **Arixtra®**, quando possível, não deve ser administrado durante as 24 horas que antecedem a cirurgia e deve ser reiniciado 48 horas após a cirurgia.

- **Tratamento para trombose venosa superficial**

A dose recomendada de **Arixtra®** é de 2,5 mg uma vez ao dia, administrado por injeção subcutânea. O tratamento deve ser iniciado tão logo seja realizado o diagnóstico e que seja excluída a possibilidade de trombose venosa profunda concomitante, devendo ser continuado por até 45 dias (Ver Advertências e Precauções).

- **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

- **Crianças e Adolescentes**

A segurança e a eficácia de **Arixtra®** em pacientes com idade inferior a 17 anos não foram estabelecidas.

- **Idosos (a partir dos 75 anos)**

Arixtra® deve ser usado com cautela em pacientes idosos, já que a função renal diminui com a idade (ver Insuficiência renal e Advertências e precauções). Em pacientes submetidos à cirurgia, o momento da primeira dose de **Arixtra®** requer rigoroso monitoramento (ver Advertências e precauções).

- **Pacientes com peso corporal menor que 50 kg**

Pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg estão sob risco aumentado de sangramento (ver Advertências e precauções). Em pacientes submetidos à cirurgia, o momento da primeira dose de **Arixtra®** requer rigoroso monitoramento (ver Advertências e precauções).

No caso do tratamento de trombose venosa superficial, a segurança e eficácia do fondaparinux em pacientes com peso corporal inferior a 50 kg não foram estudadas. Desta forma, **Arixtra®** não é recomendado para o uso nestes pacientes.

- **Insuficiência Renal**

Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos:

Nenhuma redução na dose é necessária para pacientes com *clearance* de creatinina maior ou igual a 30 mL/min.

Em pacientes com *clearance* da creatinina entre 20 e 30 mL/min nos quais o médico determine que o benefício de trombopprofilaxia excede o risco, é recomendada a dose de 2,5 mg em dias alternados (doses com intervalos de aproximadamente 48 horas) (ver Advertências e Precauções).

Arixtra® não é recomendado para uso em pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 20 mL/min (ver Advertências e Precauções). Em pacientes submetidos à cirurgia, o momento da primeira dose de **Arixtra®** requer rigoroso monitoramento.

Tratamento de Eventos Tromboembólicos Venosos:

Nenhuma redução na dose é necessária para pacientes com *clearance* de creatinina maior ou igual a 30 mL/min. **Arixtra®** não deve ser usado em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min (ver Advertências e Precauções; Propriedades farmacocinéticas).

Tratamento de angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST

Não é recomendado o uso de **Arixtra®** em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 20 mL/min (ver Advertências e Precauções).

Nenhuma redução na dose é necessária para pacientes com *clearance* de creatinina maior ou igual a 20 mL/min.

Tratamento de trombose venosa superficial

Nenhuma redução na dose é necessária para pacientes com o *clearance* de creatinina maior ou igual a 30 mL/min.

Arixtra® deve ser utilizado com cautela em pacientes com o *clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min (Ver Advertências e Precauções).

A segurança e a eficácia de fondaparinux em pacientes com *clearance* da creatinina inferior a 30 mL/min não foram estudadas, portanto, **Arixtra®** não é recomendado para utilização nestes pacientes.

- Insuficiência hepática

Nenhum ajuste na dose de **Arixtra®** é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (ver Propriedades farmacocinéticas).

Em pacientes com insuficiência hepática severa, **Arixtra®** deve ser usado com cautela (ver Advertências e precauções).

No caso do tratamento de trombose venosa superficial, a segurança e eficácia do fondaparinux em pacientes com insuficiência hepática severa não foram estudadas. Deste modo, **Arixtra®** não é recomendado para o uso nestes pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com o Sistema Órgão e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$).

Essas reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico ou médico das indicações.

Dados dos Ensaios Clínicos

Classificação Sistema Órgão	Frequência	Reação Adversa
Infestações e infecções	Raro	Infecções das feridas pós-operatórias
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Comum	Anemia, sangramento (em vários locais, incluindo casos raros de sangramento intracraniano/ intracerebral e sangramento retroperitoneal); púrpura
	Incomum	Trombocitopenia, trombocitemia, plaquetas anormais, distúrbio da coagulação

Distúrbios do sistema imune	Raro	Reação alérgica (incluindo relatos muito raros de angioedema e reação anafilactóide/anafilática)
Distúrbios de nutrição e metabolismo	Raro	Hipocalcemia
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum	Dor de cabeça
	Raro	Ansiedade, confusão, tontura, sonolência, vertigem
Distúrbios vasculares	Raro	Hipotensão
Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino	Raro	Dispneia; tosse
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Náusea; vômito
	Raro	Dor abdominal, dispepsia, gastrite, constipação, diarreia.
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Testes anormais da função hepática, enzimas hepáticas aumentadas
	Raro	Bilirrubinemia
Desordens do tecido cutâneo e subcutâneo	Incomum	Rash, prurido, secreções a partir de lesões
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Edema
	Incomum	Febre
	Raro	Reação no local da injeção, dor no peito, dor nas pernas, fadiga, rubor, síncope

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSAGEM

Sintomas e Sinais

Doses de **Arixtra**[®] acima do regime recomendado podem levar a risco aumentado de sangramento.

Tratamento

A superdosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à descontinuação do tratamento e à pesquisa da causa primária. O início da terapia apropriada, que pode incluir hemostasia cirúrgica, reposições sanguíneas, transfusão de plasma fresco e plasmaferese, deve ser considerado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3764.0153



Produzido por: Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye, 76960 Notre Dame de Bondeville – França

Importado e Registrado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**
Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS
Serra - ES
CNPJ: 02.433.631/0001-20



Venda sob prescrição



Arixtra_BU_PS_004

Histórico de alterações do texto de bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/08/2017	1716365/17-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2659802/16-5	11200 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/04/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2,5 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC X 0,5 ML; 7,5 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC X 0,6 ML
26/04/2021	1597865/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9 – Reações Adversas	VPS	2,5 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC X 0,5 ML; 7,5 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC X 0,6 ML
			08/07/2019	0599645/19-7	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	22/02/2021	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? ; 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	
30/10/2025	Será gerado ao fim do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; III – DIZERES LEGAIS	VPS	2,5 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC X 0,5 ML; 7,5 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC X 0,6 ML
			NA	NA	NA	NA	III – DIZERES LEGAIS	VP	