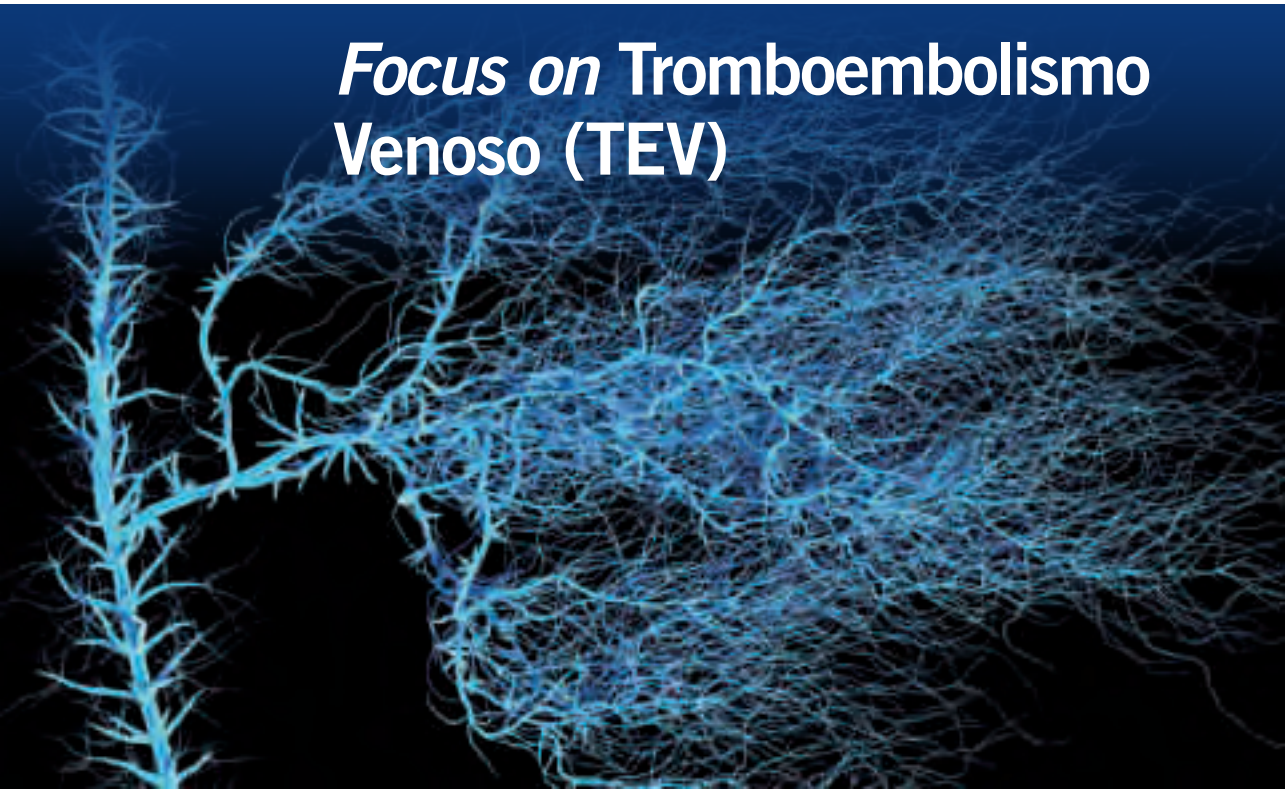
MEDICAL & PROFESSIONAL SERIES®

GUIDA DIAGNOSTICA in ANGIOLOGIA

Focus on Tromboembolismo Venoso (TEV)



aspen ITALIA

MEDICAL & PROFESSIONAL SERIES®

GUIDA DIAGNOSTICA in ANGIOLOGIA

Focus on Tromboembolismo Venoso (TEV)

aspen ITALIA

Copyright © 2017 Momento Medico S.r.l. - Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno
Tel. 089.3055511 (r.a.) - Fax 089.302450 - E-mail: momentomedico@momentomedico.it
16A10993 - 01/2017

Tutti i diritti di traduzione, riproduzione, adattamento parziale o totale con qualsiasi mezzo (compresi microfilms, copie fotostatiche o xerografiche) sono riservati alla Momento Medico

Coordinamento Editoriale a cura del Dipartimento Medico
Revisione scientifica testi a cura di Nicola Gugliucci, Primario Emerito Medicina Interna
Grafica, Impaginazione, Fotocomposizione, Edizione, Stampa ed Allestimento Momento Medico

La presente pubblicazione è parte della collana MEDICAL & PROFESSIONAL SERIES,
un marchio registrato all'UFF. It. Brev. e Marchi al n. SA2010C000119

INDICE

Principali parametri di laboratorio

Anticorpi antifosfolipidi (APA) 5
Antitrombina III (ATIII) 5
Apolipoproteine (APO A/APO B) 5
Colesterolemia totale e frazionata 6
D-dimero 7
Esame emocromocitometrico e conta piastrinica 8
Fibrinogenemia 11
Peptide natriuretico di tipo B (BNP) 11
Porzione N-terminale del BNP (NT-proBNP) 11
Prodotti di degradazione della fibrina (FDP) 12
Protidogramma 12
Proteina C-reattiva (PCR) 14
Tempo di protrombina (PT) 14
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) 14
Tempo di coagulazione della trombina (TT o TCT) 15
Troponina 15
Trigliceridemia 15
Velocità di eritrosedimentazione (VES) 16

Algoritmi di valutazione clinica

Score di Wells per il sospetto clinico di trombosi venosa profonda (TVP) 17
Score di Wells per la diagnosi dell'embolia polmonare (EP) 18
Score Caprini per la valutazione del rischio di TVP (nel paziente di pertinenza chirurgica) 19
Score Khorana per la valutazione del rischio di TEV nei pazienti oncologici 21

Score $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc per la valutazione del rischio tromboembolico 21
Padua Prediction *Score* per la valutazione del rischio di TEV (nel paziente di pertinenza medica) 23
Score PESI per la valutazione della gravità dell'embolia polmonare (EP) 23

Principali tecniche diagnostiche strumentali

Ultrasonografia compressiva semplificata (CUS) 25
Ultrasonografia compressiva completa (CCUS) 25
EcoColor Doppler (ECD) 26
Angio-TC 26
Angio-RM 27
Scintigrafia polmonare 27
Flebografia 28
Ecocardiografia 29

Bibliografia/Sitografia 29

Legenda simboli

Indicazioni
Campione biologico
Valori normali

PRINCIPALI PARAMETRI DI LABORATORIO

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APA)

Gli *APA*, diretti contro diversi fosfolipidi cellulari, includono gli anticorpi anti-cardiolipina ed il lupus anticoagulante (LAC). Sono presenti nel 20-50% dei casi di lupus eritematoso sistemico (LES), nei pazienti con malattie autoimmuni o neoplasie e nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.
La *sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi* è caratterizzata da aumento del rischio di trombosi arteriose e venose, piastrinopenia, aumento del rischio di aborto, falsi positivi alla VDRL. Gli anticorpi anti-cardiolipina vengono evidenziati con metodica ELISA, mentre per il lupus anticoagulante si utilizza il tempo di tromblopastina parziale (PTT), che risulta prolungato a causa dell'interferenza con i fosfolipidi necessari per il processo coagulativo.

- Diagnosi della sindrome da anticorpi antifosfolipidi.
- Siero.
- Assenti.

ANTITROMBINA III (ATIII)

L'*ATIII* è una glicoproteina responsabile del 70-90% dell'attività anticoagulante del plasma umano normale che inibisce la trasformazione del fibrinogeno in fibrina inattivando la trombina.

- Studio della funzione coagulativa.
- Plasma.
- 80-120% (10-15 UI/ml).

INTERPRETAZIONE

▼ RIDUZIONE

- ✔ Deficit congenito di ATIII
- ✔ Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- ✔ Cirrosi
- ✔ Insufficienza epatica grave
- ✔ Sindrome nefrosica
- ✔ Uso prolungato di contraccettivi orali

APOLIPOPROTEINE (APO A/APO B)

Le APO A1 rappresentano la principale componente proteica delle lipoproteine ad alta densità (HDL), mentre le APO B sono il costituente proteico più importante delle lipoproteine a densità bassa e molto bassa (LDL e VLDL) aterogene. Il rapporto APO B/APO A1 è un importante indicatore del rischio cardiovascolare, migliore rispetto al dosaggio del colesterolo e delle lipoproteine plasmatiche.

Diagnosi delle iperlipoproteinemie e valutazione del rischio aterogeno.

Siero.

APO A1: 110-190 mg/dl (uomo);
115-220 mg/dl (donna);
APO B: 70-160 mg/dl (uomo);
60-150 mg/dl (donna).
Rapporto APO B/APO A1: uomo 0,80-2,33;
donna 0,94-2,63.

APO A1

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nell'iperalfalipoproteinemia familiare

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nell'ipoalfalipoproteinemia familiare
- ✔ Nei soggetti con quadro lipidemico di rischio aterosclerotico
- ✔ Nei fumatori
- ✔ Nel diabete
- ✔ Nelle nefropatie
- ✔ Nell'ipercolesterolemia
- ✔ Nell'insufficienza epatica

APO B

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle iperlipoproteinemie con aumento delle LDL e delle VLDL: tipo IIa o *ipercolesterolemia familiare;* tipo IIb o *iperlipemia familiare;* tipo III o *disbetalipoproteinemia;* tipo IV o *ipertrigliceridemia familiare e* tipo V
- ✔ Nel diabete
- ✔ Nella sindrome nefrosica
- ✔ Nella colestasi
- ✔ Nell'ipotiroidismo
- ✔ In gravidanza

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nell'ipobetalipoproteinemia familiare
- ✔ Nell'ipertiroidismo

COLESTEROLEMIA TOTALE E FRAZIONATA

Il *colesterolo* viene sintetizzato nel fegato, nella corteccia surrenale, nella cute, nell'intestino, nelle gonadi e nell'aorta ad una media di 1 g/die. I glucidi ne rappresentano i principali precursori.

Diagnosi dell'ipercolesterolemia (per prevenire e trattare questo importante fattore di rischio cardiovascolare).

Siero.

<200 mg/dl (valore consigliabile);
200-239 mg/dl (borderline);
>240 mg/dl (alto rischio).

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Iperlipoproteinemie familiari di tipo IIa e IIb, III e V
- ✔ Ipotiroidismo
- ✔ Sindrome nefrosica
- ✔ Diabete mellito
- ✔ Obesità
- ✔ Itteri ostruttivi

▼ RIDUZIONE
- ✔ Epatopatie gravi
- ✔ Ipertiroidismo
- ✔ Sindromi da malassorbimento
- ✔ Malnutrizione
- ✔ Malattia di Tangier
- ✔ Malattia di Gaucher
- ✔ Ipo-betalipoproteinemia
- ✔ Linfangectasia intestinale

Il *colesterolo HDL* rappresenta la quota di colesterolo totale legato alle lipoproteine plasmatiche ad alta densità (*High Density Lipoprotein* HDL), deputate al trasporto del colesterolo in eccesso al fegato e, quindi, del suo catabolismo.

Il *colesterolo HDL* a concentrazioni sufficientemente elevate comporta una riduzione del rischio cardiovascolare, motivo per cui viene definito "buono". Importante è il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL: il rischio cardiovascolare, infatti, aumenta significativamente in presenza di valori >5 di tale rapporto.

arixtra® fondaparinux

Valutazione del rischio cardiovascolare.

Siero.

40-59 mg/dl;
≥60 (valore consigliabile);
<40 (valore basso; fattore di rischio).

INTERPRETAZIONE

▼ RIDUZIONE

- ✔ Fumo di sigaretta
- ✔ Obesità e sovrappeso
- ✔ Inattività fisica
- ✔ Diabete
- ✔ Infezioni
- ✔ Uso di steroidi androgeni e composti correlati (tra cui gli anabolizzanti)
- ✔ Beta-bloccanti
- ✔ Ipertrigliceridemia
- ✔ Fattori genetici

Il *colesterolo HDL* costituisce la quota di colesterolo legato alle lipoproteine plasmatiche a bassa densità (*Low Density Lipoprotein* HDL), che trasportano il colesterolo dal fegato alla periferia, favorendone l'accumulo nei tessuti.

Il colesterolo LDL viene detto "cattivo", in quanto i suoi valori elevati si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare, legato anche al meccanismo dell'aterosclerosi.

Valutazione del rischio cardiovascolare.

Siero.

<100 mg/dl (ottimale);
100-129 mg/dl (sub-ottimale);
130-159 mg/dl (borderline alto);
160-189 mg/dl (alto);
≥190 mg/dl (molto alto).

Le linee-guida del National Cholesterol Education Program (NCEP) prevedono come obiettivo un valore di colesterolo LDL:

- <160 mg/dl nei pazienti con un solo fattore di rischio*
- <130 mg/dl nei pazienti con due o più fattori di rischio
- <100 mg/dl nei soggetti con coronaropatia, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

** I fattori di rischio sono: età >45 anni per gli uomini e >55 anni per le donne, postmenopausa, familiarità per infarto miocardico precoce, HDL <35 mg/dl, fumo, diabete, ipertensione.*

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO

- ✔ Iperlipoproteinemie familiari di tipo IIa e IIb
- ✔ Obesità e sovrappeso
- ✔ Inattività fisica
- ✔ Diete ad elevato contenuto di grassi
- ✔ Diabete
- ✔ Ipotiroidismo

D-DIMERO

La plasmina agendo sulla fibrina forma vari prodotti di degradazione, fra i quali il *D-dimero*, la cui determinazione può essere utilizzata per misurare l'attività del sistema fibrinolitico, che risulta aumentata in tutte le situazioni trombogene. L'unione di due frammenti D, per la formazione del D-dimero, richiede la presenza del fattore XIII stabilizzante la fibrina, attivato dalla trombina. Pertanto, la sua presenza depone per una fibrinolisi secondaria ad un processo coagulativo. Al contrario nella fibrinolisi primitiva il frammento D-D non si forma perché si ha solo la fibrinolisi.

Importante marcatore di stato pretrombotico.

Plasma.

Assente.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO

- ✔ Trombosi
- ✔ Embolie
- ✔ Fibrinolisi secondaria
- ✔ Coagulazione intravascolare disseminata

ESAME EMOCROMOCITOMETRICO E CONTA PIASTRINICA

Valutazione dei parametri ematologici (globuli rossi, globuli bianchi, morfologia e numero delle cellule ematiche, dosaggio dell'emoglobina, parametri eritrocitari).

Sangue intero.

Emoglobina (HbA)
– uomo 13-17 g/dl;
– donna 12-16 g/dl.

Ematocrito (Ht, volume percentuale dei globuli rossi rispetto al sangue intero):
– uomo 39-49%;
– donna 35-45%.

Globuli rossi (RBC):
– uomo 4,3-5,5 milioni/mm^3;
– donna 4,0-5,1 milioni/mm^3.

Globuli bianchi (WBC): 4000-10000/mm^3.

Piastrine (PC): 150000-400000/mm^3.

Reticolociti (RC): 0,5-2,5% dei globuli rossi totali (20000-100000/mm^3).

Formula leucocitaria:
– polimorfonucleati neutrofili 40-75% (2000-7500/mm^3);
– polimorfonucleati eosinofili 1-5% (<500 mm^3);
– polimorfonucleati basofili 0-1% (<100 mm^3);
– linfociti 20-40% (1500-4000/mm^3);
– monociti 2-10% (200-1000/mm^3).

Formula di Arneth*:* nucleo dei polimorfonucleati:
– a ferro di cavallo 0-5%;
– con due lobi 35%;
– con tre lobi 41%;
– con quattro lobi 17%;
– con cinque lobi 2%.

Parametri eritrocitari*:*
– Volume corpuscolare medio (VCM = Ht/numero RBC): 80-100 fl;
– Concentrazione emoglobinica corpuscolare media (MCHC = Hb/Ht): 32-36 g/dl;
– Contenuto emoglobinico corpuscolare medio (MCH = Hb/globuli rossi): 27-32 pg;
– Indice di distribuzione dei globuli rossi (RDW): 9,5-18,8%.

Emoglobina

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
✔ Nelle policitemie e nella emoconcentrazione (disidratazione)

▼ RIDUZIONE
✔ Nelle anemie (<13 g/dl nell'uomo, <12 g/dl nella donna)

Ematocrito

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
✔ Nella policitemia vera (*eritroleucemia, morbo di Vaquez*)
✔ Nelle policitemie secondarie (*ipossia, BPCO, talassemie, tumori renali produttori di eritropoietina*)
✔ Nella emoconcentrazione (*disidratazione, shock*)

▼ RIDUZIONE
✔ Nelle anemie
✔ Nell'emodiluizione

Globuli rossi

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
✔ Nella policitemia vera e nelle policitemie secondarie (*ipossia, BPCO, soggiorni ad alta quota, tumori renali produttori di eritropoietina, talassemie*)
✔ Nell'emoconcentrazione (*disidratazione, ustioni, vomito, diarrea*)
✔ Nello shock

▼ RIDUZIONE
✔ Nelle anemie (*ad eccezione delle talassemie e a volte delle anemie sideropeniche*)
✔ Nella mielofibrosi

Globuli bianchi totali

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
✔ Nelle infezioni
✔ Nelle infiammazioni
✔ Nelle leucemie e nei linfomi
✔ Nella terapia cronica con corticosteroidi

arixtra® fondaparinux

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nelle aplasie midollari
- ✔ Nelle anemie da carenza di vitamina B_{12} o folati
- ✔ Nelle sepsi (*prognosi infausta*). Un numero <1500/mm^3 è indicativo di rischio elevato

Neutrofili

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle infezioni (*soprattutto batteriche*)
- ✔ Nei processi infiammatori
- ✔ Nelle neoplasie
- ✔ Nelle sindromi mieloproliferative (*leucemia mieloide acuta e cronica, policitemia*)
- ✔ Nelle necrosi tessutali (*infarto miocardico, polmonare, ustioni*)
- ✔ Disturbi metabolici (*gotta, coma diabetico e uremico*)
- ✔ Post-splenectomia
- ✔ Dopo emorragie
- ✔ Nei fumatori

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nei danni midollari da sostanze chimiche (*chemioterapia, benzolo*), da radiazioni, da infiltrazione neoplastica
- ✔ Nella mielofibrosi
- ✔ Nella carenza di folati o vitamina B_{12}
- ✔ Nell'ipersplenismo
- ✔ In alcuni rari disturbi congeniti della mielopoiesi
- ✔ Nelle neutropenie autoimmuni idiopatiche e secondarie a LES, infezioni, linfomi

Eosinofili

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle malattie allergiche (*asma, eczema, ipersensibilità a farmaci, ecc.*)
- ✔ Nelle parassitosi
- ✔ In alcune neoplasie (*linfoma di Hodgkin, malattie mieloproliferative, tumori metastatizzati*)

Basofili

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nella leucemia mieloide cronica
- ✔ Nelle malattie mieloproliferative

Monociti

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle malattie mieloproliferative
- ✔ In alcune malattie infettive
- ✔ Nella sarcoidosi
- ✔ Nella colite ulcerosa
- ✔ Nelle collagenopatie

Linfociti

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle infezioni virali
- ✔ Nella tubercolosi
- ✔ Nella sifilide
- ✔ Nel tifo
- ✔ Nella brucellosi
- ✔ Nella toxoplasmosi
- ✔ Nella leucemia linfatica acuta e cronica
- ✔ Nei linfomi
- ✔ Nella colite ulcerosa
- ✔ Nel morbo di Crohn

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nella sindrome di Cushing
- ✔ Nella terapia corticosteroidea protratta
- ✔ Con l'uso di immunosoppressori
- ✔ Nei deficit immunitari congeniti
- ✔ Nell'AIDS

Reticolociti

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle anemie emolitiche
- ✔ Nelle emorragie
- ✔ In corso di terapia marziale, con folati e vitamina B_{12} (*eritrociti immaturi che contengono mRNA citoplasmatico*)

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nell'anemia aplastica
- ✔ Nell'anemia da danno midollare
- ✔ Nelle anemie megaloblastiche e sideropeniche

(*Il test è utile per distinguere le anemie da insufficiente produzione midollare da quelle da perdita o distruzione dei globuli rossi*)

Piastrine

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nella trombocitemia essenziale
- ✔ Nella policitemia vera
- ✔ Nella leucemia mieloide cronica
- ✔ Post-splenectomia
- ✔ Dopo emorragie
- ✔ Nelle patologie infiammatorie
- ✔ Nella malattie infettive acute e croniche
- ✔ Nella carenza di ferro

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nelle sindromi mielodisplastiche
- ✔ Nell'aplasia midollare
- ✔ Nelle infiltrazioni neoplastiche midollari
- ✔ Dopo chemioterapia o terapia radiante
- ✔ Negli stati di ipersplenismo
- ✔ Nella CID
- ✔ Nella porpora trombocitopenica idiopatica (*morbo di Wherlof*)
- ✔ Nella porpora post-trasfusionale
- ✔ Nella porpora trombocitopenica neonatale
- ✔ Nella porpora trombocitopenica autoimmune
- ✔ In corso di LES
- ✔ Nelle infezioni

- ***Alterazioni della formula di Arneth***

Lo *spostamento a destra* (aumento dei granulociti più maturi) si verifica nelle seguenti condizioni:
- Anemie megaloblastiche da carenza di folati e vitamina B_{12}
- Nefropatie
- Deplezione midollare

Lo *spostamento a sinistra* della formula (prevalenza delle forme immature) si ha negli stimoli proliferativi (anemie emolitiche o da emorragie).

- Le ***modificazioni morfologiche dei globuli rossi*** (esame microscopico dello striscio di sangue) sono le seguenti:
  - Microcitosi (VCM <80 fl) nelle anemie sideropeniche e da emoglobinopatie
  - Macrocitosi (VCM >100 fl) nelle anemie da carenza di folati e vitamina B_{12}
  - Sferocitosi nella *sferocitosi ereditaria*
  - Ellissocitosi nella *ellissocitosi ereditaria*
  - Anisocitosi (dimensioni irregolari) in vari tipi di anemia
  - Ipocromia nelle *anemie sideropeniche* e da *emoglobinopatie*
  - Poichilocitosi (anomalie di forma) in tutte le anemie gravi, presenza di *drepanociti* (cellule falciformi) nell'anemia falciforme, presenza di *corpuscoli di Heinz* nella mancanza di G6PD e nelle emoglobinopatie, presenza di *dacriociti* (cellule a lacrima) nell'osteomielofibrosi, di *schistociti* (cellule rotte) nella sindrome uremico-emolitica e nelle protesi valvolari.

MCHC

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nella sferocitosi marcata

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nell' anemia ipocromica (*da carenza di ferro e da emoglobinopatie*)

MCH

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nelle anemie macrocitiche

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nelle anemie microcitiche (*carenza di ferro, talassemie*)

RDW

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO

Quando le dimensioni dei globuli rossi sono variabili:
- ✔ Nelle emolisi
- ✔ Nelle anemie da carenza di ferro, folati, vitamina B_{12}
- ✔ Nelle emoglobinopatie

- Le *modificazioni morfologiche dei globuli bianchi* riguardano la presenza di:
  - ✔ Forme immature (blasti) nelle leucemie acute
  - ✔ Difetti di segmentazione dei polimorfonucleati (*leucemia mieloide acuta, anomalie congenite*).

arixtra® fondaparinux

FIBRINOGENEMIA

Il *fibrinogeno* è sintetizzato nel fegato. La trombina lo scinde in monomeri di fibrina che polimerizzano a formare il coagulo di fibrina. L'ipofibrinogenemia è un importante indicatore di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Diagnosi di CID e fibrinolisi, diagnosi dell'ipofibrinogenemia ereditaria, valutazione degli stati di ipercoagulabilità.

Plasma.

200-400 mg/dl.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Stati infiammatori
- ✔ Malattie infettive
- ✔ Neoplasie
- ✔ Infarto del miocardio
- ✔ Gravidanza
- ✔ Uso dei contraccettivi orali

▼ RIDUZIONE
- ✔ Ipoafibrinogenemia ereditaria (rara)
- ✔ Gravi epatopatie
- ✔ CID
- ✔ Fibrinolisi primaria
- ✔ Malattie mieloproliferative e linfoproliferative

PEPTIDE NATRIURETICO DI TIPO B (BNP)

I peptidi natriuretici sono peptidi strutturalmente simili prodotti dalle cellule in tutto l'organismo. Due di essi, il peptide natriuretico di tipo A (peptide natriuretico atriale, o ANP) e il *peptide natriuretico di tipo B* (peptide natriuretico cerebrale, o BNP) sono prodotti dalle cellule miocardiche. L'ANP è prodotto esclusivamente dai miociti atriali, mentre il BNP è prodotto sia dai miociti atriali che da quelli ventricolari. Il *BNP* viene rilasciato dai ventricoli, in particolare dal ventricolo sinistro, a seguito di un sovraccarico di pressione o volume. L'esame del BNP è utile per distinguere la dispnea dovuta a insufficienza cardiaca da quella dovuta ad altre cause. In ogni caso, la concentrazione di peptide natriuretico dovrebbe essere interpretata nel contesto di tutti i dati clinici che indirizzano verso la diagnosi di insufficienza cardiaca.

Diagnosi di insufficienza cardiaca scompensata.

Siero.

<100 pg/ml (unità SI: <100 ng/l).

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Angioplastica coronarica
- ✔ Cirrosi
- ✔ Danno polmonare acuto
- ✔ Infarto miocardico acuto
- ✔ Infusione di nesiritide
- ✔ Insufficienza renale cronica
- ✔ Ipertensione
- ✔ Ipertensione polmonare
- ✔ Ipertrofia del ventricolo sinistro
- ✔ Scompenso cardiaco congestizio
- ✔ Stati ipervolemici

▼ RIDUZIONE
- ✔ Risposta terapeutica alla terapia diuretica
- ✔ Risposta terapeutica alla terapia antipertensiva

PORZIONE N-TERMINALE DEL BNP (NT-proBNP)

Il sovraccarico ventricolare porta al rilascio sia di peptide natriuretico di tipo B (BNP), sia della porzione *N-terminale del proBNP* (NT-proBNP).
NT-proBNP è spesso utilizzato nella diagnosi dell'insufficienza cardiaca ed alcuni studi lo indicano come un forte indicatore predittivo di mortalità.

Diagnosi di insufficienza cardiaca scompensata.

Siero.

<400 pg/ml (unità SI: <400 ng/l).

PRODOTTI DI DEGRADAZIONE DELLA FIBRINA (FDP)

Il test è utilizzato per la diagnosi di fibrinolisi primaria quando il D-dimero è normale, mentre nella coagulazione intravascolare disseminata (CID) e nella fibrinolisi secondaria sono aumentati sia i prodotti di degradazione della fibrina (FDP), sia il D-dimero.

Diagnosi di CID e disturbi della fibrinolisi.
Plasma.
<10 µg/ml (unità SI: <100 mg/l).

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Fibrinolisi primitiva
- ✔ Fibrinolisi secondaria
- ✔ CID
- ✔ Embolie

PROTIDOGRAMMA

Nel plasma umano sono contenuti circa 6-8 g di proteine contraddistinte da pesi molecolari e funzioni differenti. La maggior parte di esse è prodotta dal fegato. L'elettroforesi permette di identificare le diverse componenti proteiche: albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gamma-globuline.
La principale frazione proteica è rappresentata dall'albumina.
Le alfa-1-globuline comprendono le anti-protesi alfa-1, le alfa-1-lipoproteine e le glicoproteine acide alfa-1. Le alfa-2-globuline comprendono le alfa-2-macroglobuline, l'aptoglobina e la ceruloplasmina.
La frazione beta comprende la transferrina, l'emopessina, il C3, le beta-lipoproteine. Le gamma-globuline comprendono le IgA, le IgG, le IgD, le IgE, le IgM. Nelle urine le proteine normalmente sono assenti o comunque <100 mg/24 h (30% albumina e 70% globulina).

Valutazione dello stato nutrizionale, delle disprotidemie, delle epatopatie, delle nefropatie, delle gammopatie.
Siero e urine.
Siero: proteine totali 6-8 g/dl.
Elettroforesi delle proteine sieriche:
– albumina 3,5-4,5 g/l (57-65%);
– alfa-1-globuline 0,1- 0,3 g/dl (1-4%);
– alfa-2-globuline 6-10 g/dl (7-10%);
– beta-globuline 7-11 g/dl (10-14%);
– gamma-globuline 8-16 g/dl (12-9%);
– Rapporto albumina/globuline: 1-2,5.

PROTEINE TOTALI (nel siero)

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nella disidratazione (*pseudoiperproteinemia*)
- ✔ Nel mieloma
- ✔ Nella macroglobulinemia di Waldenström
- ✔ Nelle gammopatie monoclonali e policlonali
- ✔ Nella sarcoidosi
- ✔ Nel LES
- ✔ Con l'uso di farmaci (*steroidi*)

▼ RIDUZIONE
- ✔ Nella malnutrizione
- ✔ Nelle enteropatie essudative
- ✔ Nella sindrome nefrosica
- ✔ Nelle epatopatie croniche
- ✔ Nel malassorbimento
- ✔ Nella tireotossicosi
- ✔ Nelle gravi ustioni
- ✔ Nell'ascite
- ✔ Nell'emodialisi
- ✔ Nell'agammaglobulinemia congenita

L'ipoproteinemia generalmente indica ipoalbuminemia, perché l'albumina è la principale proteina sierica.

PROTEINE TOTALI (nelle urine)

Di norma nelle urine le proteine sono assenti o comunque inferiori a 100 mg/24 ore.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Nell'esercizio fisico intenso
- ✔ Negli stati febbrili
- ✔ In gravidanza
- ✔ In condizioni di stress

arixtra® fondaparinux

- ✔ In posizione eretta (*proteinuria ortostatica*)
- ✔ Nel mieloma e in altre patologie linfoproliferative
- ✔ Nella sindrome nefrosica
- ✔ Nelle glomerulonefriti
- ✔ Nelle gestosi
- ✔ Nel LES

In linea generale *il quadro elettroforetico delle proteine della fase acuta* (processi infiammatori acuti, infarti, traumi, interventi chirurgici) è caratterizzato da aumento delle alfa-1, delle alfa-2 e delle beta-globuline. Nelle *epatiti acute e nella cirrosi* aumentano le gamma-globuline e si riduce l'albumina. Le gammopatie monoclonali sono caratterizzate da picchi stretti e alti nelle bande beta e gamma (occorre in questi casi eseguire l'immunoelettroforesi o l'immunofissazione). La *sindrome nefrosica* è caratterizzata da aumento delle alfa-2-globuline con diminuzione delle gamma-globuline. Nei tumori si hanno incrementi delle alfa-1 e alfa-2-globuline.

Albumina

L'albumina sierica fornisce informazioni sulla gravità di un'epatopatia cronica e sullo stato nutrizionale.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Stati di disidratazione
- ✔ Emoconcentrazione

▼ RIDUZIONE
- ✔ Malnutrizione
- ✔ Malassorbimento
- ✔ Fistole
- ✔ Fibrosi cistica
- ✔ Nefrosi
- ✔ Glomerulonefriti
- ✔ Epatopatie
- ✔ Enteropatie essudative
- ✔ Ustioni
- ✔ Ascite
- ✔ Ipertiroidismo
- ✔ Sindrome di Cushing
- ✔ Tumori
- ✔ Processi infiammatori cronici
- ✔ Emodiluizione
- ✔ Ipoalbuminemia congenita (*rara*)

Alfa-1-globuline

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Malattie infiammatorie
- ✔ Neoplasie
- ✔ Gravidanza

▼ RIDUZIONE
- ✔ Deficit congenito di alfa-1-antitripsina (*sindrome di Laurell-Erickson*)

Alfa-2-globuline

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Sindrome nefrosica
- ✔ Patologie infiammatorie
- ✔ Neoplasie
- ✔ Ipertiroidismo
- ✔ Diabete
- ✔ Gravidanza
- ✔ Uso dei contraccettivi orali

▼ RIDUZIONE
- ✔ Anemie emolitiche
- ✔ Epatopatie
- ✔ Pancreatite acuta
- ✔ Iperfibrinolisi

Beta-globuline

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Iperlipemie
- ✔ Anemie sideropeniche
- ✔ Gravidanza
- ✔ Uso di contraccettivi orali
- ✔ Infezioni ed infiammazioni croniche
- ✔ Cirrosi epatica (*fusione beta-gamma*)

▼ RIDUZIONE
- ✔ Ipobetalipoproteinemie congenite
- ✔ Malattie autoimmuni con consumo del C3

Gamma-globuline

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Gammopatie policlonali (*epatopatie, cirrosi con ponte beta-gamma, infezioni croniche, collagenopatie, malattie autoimmuni*)
- ✔ Gammopatie monoclonali (*mieloma, macroglobulinemia di Waldenström, malattie linfoproliferative, MGUS*)

▼ RIDUZIONE
- ✔ Sindrome nefrosica
- ✔ Ipoagammaglobulinemie congenite o acquisite

arixtra® fondaparinux

PROTEINA C-REATTIVA (PCR)

La *PCR* è una alfa-globulina che si riscontra nel siero dei pazienti affetti da alterazioni di tipo flogistico-infettivo in fase di attività ed altre condizioni patologiche.
Al pari della VES è un indice di infezione acuta.
La PCR è utilizzata per la diagnosi ed il monitoraggio delle infezioni neonatali; inoltre la riduzione dei suoi livelli in corso di malattie reumatiche ed altre patologie infiammatorie documenta l'efficacia della terapia.

Valutazione delle patologie infiammatorie, soprattutto reumatiche, in fase di attività.
Siero.
<0,5 mg/dl (assenza di processi infiammatori);
0,5-1 mg/dl possibile processo infiammatorio cronico;
1-10 mg/dl processo infiammatorio acuto lieve-moderato;
>10 mg/dl processo infiammatorio acuto esteso.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Malattie di natura infettivo-flogistica in fase di attività
- ✔ Tumori
- ✔ Infarto del miocardio

TEMPO DI PROTROMBINA (PT)

Il *PT* è indice del tempo occorrente per la formazione del coagulo di fibrina. Il test si esegue aggiungendo calcio e tromboplastina tissutale ad un campione di plasma citrato e misurando il tempo necessario alla formazione del coagulo. Il PT non è influenzato dall'eparina e viene usato per monitorare la terapia anticoagulante con dicumarolici (insieme all'INR), durante la quale i valori devono essere mantenuti fra il 18% e il 38%.

Valutazione della funzionalità del sistema emocoagulativo.
Plasma.
11-15 secondi, oppure 70-120%.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Deficit dei fattori I (*fibrinogeno*), II (*protrombina*), V, VII e X (*tromboplastina*)
- ✔ Deficit di vitamina K (*malassorbimento, colestasi*)
- ✔ Coagulazione intravascolare disseminata (*CID*)
- ✔ Epatopatie gravi
- ✔ Terapia con dicumarolici
- ✔ Ipoprotrombinemia familiare idiopatica
- ✔ Ipofibrinogenemia acquisita o congenita

TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATA (aPTT)

L'*aPTT*, utilizzato per valutare la funzionalità del sistema della coagulazione, è il tempo necessario per la formazione del coagulo dopo aggiunta al plasma di fosfolipidi e calcio. Aumenta se uno dei fattori della via intrinseca si riduce al di sotto del 30-40% dei valori normali.
Nel monitoraggio della terapia eparinica l'aPTT va mantenuto intorno a valori 1,5 volte superiori rispetto alla norma. Il PTT non attivato si differenzia solo per la mancanza di attivatori come il caolino e per questo è un po' più lungo.

Monitoraggio della terapia eparinica.
Plasma.
25-35 secondi.

arixtra® fondaparinux

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO

- ✔ Deficit dei fattori emocoagulativi II (*protrombina*), V, VIII, IX, X (*tromboplastina*), XI, XII (*fattore di Hageman*) e di fibrinogeno
- ✔ Deficit di vitamina K (*malassorbimento, colestasi*)
- ✔ Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- ✔ Epatopatie acute e croniche
- ✔ Terapia anticoagulante

TEMPO DI COAGULAZIONE DELLA TROMBINA (TT O TCT)

Il *TT* misura il tempo impiegato dal plasma a coagulare in seguito all'aggiunta di trombina.
Con tale test si studia l'ultima tappa del processo emocoagulativo, la formazione del coagulo di fibrina a partire dal fibrinogeno per azione della trombina.
Il TT è utilizzato per monitorare trattamenti trombolitici ed eparinici e per valutare deficit qualitativi e quantitativi del fibrinogeno.

- Studio dell'emocoagulazione (fase della formazione della fibrina).
- Plasma.
- 17-24 secondi (laboratorio-specifico).

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO

- ✔ Ipofibrinogenemie (*cirrosi, CID, iperfibrinolisi, ipofibrinogenemia congenita*)
- ✔ Disfibrinogenemie
- ✔ Amiloidosi sistemica primaria
- ✔ Terapia con eparina o agenti fibrinolitici (*streptochinasi, urochinasi*)

TROPONINA

La *troponina*, una proteina che regola la contrazione dei muscoli striati, contiene tre subunità: T, C, I.
La troponina I, a sua volta, è costituita da tre forme (evidenziabili con tecnica immunoenzimatica mediante anticorpi monoclonali) presenti rispettivamente nel muscolo scheletrico a contrazione rapida, nel muscolo scheletrico a contrazione lenta e nel muscolo cardiaco. La troponina I cardiaca (cTnI), espressa solo dal miocardio, viene rilasciata in circolo in seguito a necrosi cellulare. La cTnI è un *marker* d'infarto del miocardio che appare nel siero 5-10 ore dopo l'inizio del dolore toracico, raggiunge il picco dopo 15-25 ore e persiste per 5-7 giorni. La persistenza prolungata permette diagnosi "ritardate" e conferisce al test una maggiore sensibilità rispetto alla creatinfosfochinasi (CK-MB) dopo le prime 36-48 h.

Per la diagnosi di infarto del miocardio il dosaggio della cTnI sostituisce quello degli isoenzimi della lattato deidrogenasi (LDH).

- Diagnosi di infarto miocardico.
- Siero.
- <0,4 ng/ml.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO

- ✔ Infarto miocardico acuto (*sensibilità 50% dopo 4 h, 97% dopo 6 h, specificità 95%*)
- ✔ Traumi cardiaci
- ✔ Dopo interventi cardiochirurgici

TRIGLICERIDEMIA

I *trigliceridi* rappresentano la forma di lipidi sotto la quale i grassi si accumulano nel tessuto adiposo effettuando uno scambio costante con i trigliceridi circolanti.

I trigliceridi *esogeni*, introdotti con gli alimenti, giunti nel lume intestinale sono idrolizzati in acidi grassi liberi e glicerolo; come tali sono assorbiti dalla parete intestinale e risintetizzati negli enterociti per poi es-

sere secreti nei vasi chiliferi e nel sangue sotto forma di chilomicroni.
La lipoproteinlipasi tissutale elimina i chilomicroni dal sangue.
I trigliceridi *endogeni*, prodotti dal fegato, derivano in parte dal metabolismo glicidico e in parte dagli acidi grassi non esterificati (NEFA); sono trasportati nel sangue con le beta-lipoproteine a bassissima densità (VLDL).
L'ipertrigliceridemia non è un fattore di rischio cardiovascolare ben definito nei soggetti asintomatici, normocolesterolemici, senza familiarità per coronaropatie, mentre è un indicatore di mortalità nei portatori di bypass coronarico.

Valutazione dell'assetto lipidico e delle dislipidemie.
Siero.
40-170 mg/dl.

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Iperlipoproteinemie primitive (tipo 1, *iperchilomicronemia familiare*; tipo 2B, *iperlipemia familiare, con aumento delle LDL e VLDL*; tipo III, *disbetalipoproteinemia con aumento delle LDL e delle VLDL ricche di APO E*; tipo 4, *ipertrigliceridemia familiare con aumento delle VLDL*, tipo 5, *con aumento delle VLDL e dei chilomicroni*)
- ✔ Iperlipoproteinemie secondarie ad altre patologie (*tra cui, ad esempio, ipotiroidismo, diabete, sindrome nefrosica, epatopatie con colestasi, obesità, pancreatite acuta e cronica, cirrosi epatica, insufficienza renale cronica*)

▼ RIDUZIONE
- ✔ Malattia di Tangier (*deficit di alfa-lipoproteine*)
- ✔ Ipoabetalipoproteinemia
- ✔ Malnutrizione
- ✔ Malassorbimento
- ✔ Epatopatie
- ✔ Ipertiroidismo

VELOCITÀ DI ERITROSEDIMENTAZIONE (VES)

In condizioni normali gli eritrociti nel plasma sedimentano lentamente. In presenza di proteine plasmatiche come il fibrinogeno (che aumentano nei processi flogistici), i globuli rossi si aggregano e sedimentano rapidamente, perché diventano più densi del plasma. La *VES* misura la velocità di sedimentazione degli eritrociti nel plasma in cui sono sospesi. Questo parametro è valutabile attraverso la determinazione del volume di plasma che si separa dai globuli rossi dopo 1 e 2 ore in una pipetta riempita di sangue venoso citrato e ben miscelato; in pratica la VES misura la distanza in mm della sedimentazione eritrocitaria in 1 ora. Il test è aspecifico e correla bene con la PCR. La VES risulta utile per la diagnosi ed il monitoraggio dell'arterite temporale e della polimialgia, nonché per monitorare il decorso di una patologia (riacutizzazione di processi infiammatori, metastasi di tumori).

Test aspecifico indicativo di patologia infiammatoria, infettiva o neoplastica.
Sangue intero.
uomini: <10 mm dopo 1 h; donne: <15 mm dopo 1 h (laboratorio-specifico).

INTERPRETAZIONE

▲ AUMENTO
- ✔ Infezioni acute e croniche
- ✔ Processi infiammatori acuti e cronici
- ✔ Malattie reumatiche (ad esempio, *polimialgia reumatica, artrite reumatoide, LES, arterite temporale*)
- ✔ Patologie oncologiche (*mieloma, linfomi, leucemie, neoplasie maligne*)
- ✔ Gammopatie monoclonali
- ✔ Anemie
- ✔ Infarto del miocardio

▼ RIDUZIONE
- ✔ Policitemia
- ✔ Anemia a cellule falciformi
- ✔ Sferocitosi
- ✔ Ipofibrinogenemia
- ✔ Ipogammaglobulinemia
- ✔ Insufficienza cardiaca congestizia
- ✔ Uso di steroidi ad alto dosaggio

arixtra® fondaparinux

ALGORITMI DI VALUTAZIONE CLINICA

SCORE DI WELLS PER IL SOSPETTO CLINICO DI TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)

La presentazione clinica della trombosi venosa profonda (TVP) è notevolmente eterogenea e l'esame obiettivo risulta poco sensibile e specifico. Infatti, solo nel 20-30% dei pazienti sintomatici viene confermata la diagnosi di TVP. Pertanto, negli ultimi anni sono stati sviluppati alcuni *score* clinici che permettono di valutare la probabilità clinica pre-test di avere un evento in pazienti con sospetto clinico di TVP. Il più utilizzato tra questi punteggi di valutazione clinica è lo *score di Wells* (**Tabella 1**), mediante il quale è possibile classificare in bassa, media o alta (pari, rispettivamente, al 3%, al 16,6% ed al 75%) la probabilità di dimostrare una trombosi venosa profonda proseguendo l'iter diagnostico.

TABELLA 1. ***Score di Wells per il sospetto clinico di trombosi venosa profonda***

Cancro attivo (trattamento negli ultimi 6 mesi o palliazione)	1
Paralisi, paresi o recente ingessatura arti inferiori	1
Allettamento negli ultimi 4 giorni o chirurgia maggiore nelle ultime 4 settimane	1
Edema dell'intero arto	1
Edema polpaccio > 3 cm rispetto all'arto controlaterale	1
Edema improntabile	1
Vene collaterali superficiali dilatate (escluse le varici)	1
Diagnosi alternativa probabile	-2

INTERPRETAZIONE DELLO *SCORE*

Punteggio totale ≥3	Probabilità ELEVATA di TVP
Punteggio totale tra 1 e 2	Probabilità INTERMEDIA di TVP
Punteggio totale ≤0	Probabilità BASSA di TVP

arixtra®
fondaparinux

SCORE DI WELLS PER LA DIAGNOSI DELL'EMBOLIA POLMONARE (EP)

Le recenti linee guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC) collocano al primo posto dell'algoritmo diagnostico dell'embolia polmonare (EP) l'assegnazione della corretta probabilità clinica pre-test, quando sintomi o segni clinici orientano verso questa ipotesi.
Sebbene i singoli segni e sintomi abbiano uno scarso valore diagnostico in termini di specificità e sensibilità, la combinazione di queste variabili, valutata sulla base di criteri predittivi, permette di classificare i pazienti con sospetta EP in categorie di probabilità clinica. A tale scopo sono stati sviluppati diversi criteri predittivi clinici nell'ambito dei quali il più diffuso è il *modello canadese di Wells*, che è composto da sette variabili rappresentate da informazioni agevolmente reperibili (**Tabella 2**).
La probabilità clinica pre-test di EP può essere classificata, secondo uno *score* a 3 livelli, come bassa (<2 punti: rischio 2,0-5,9%), intermedia (2-6 punti: rischio 17-24%) o elevata (≥ 7: rischio 54-78%); invece, in base ad uno *score* a 2 livelli, i pazienti con sospetto clinico si possono classificare nella categoria EP probabile (>4 punti: rischio 28-52%) o in quella EP improbabile (≤ 4 punti: rischio 2,3-9,4%).

TABELLA 2. ***Score clinico di Wells per la diagnosi di embolia polmonare***

WELLS *Score*	**Versione originale**
Precedente EP o TVP	1,5
Frequenza cardiaca > 100 bpm	1,5
Recente chirurgia o immobilizzazione	1,5
Emottisi	1
Cancro attivo	1
Segni clinici di TVP	3
Diagnosi alternativa dell'EP improbabile	3
Probabilità clinica	
***Score* a 3 livelli**	
Basso	0-1
Intermedio	2-6
Elevato	≥7
***Score* a 2 livelli**	
Basso	0-4
Elevato	≥5

SCORE CAPRINI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TVP (NEL PAZIENTE DI PERTINENZA CHIRURGICA)

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una causa di morte prevedibile in pazienti ospedalizzati sottoposti ad interventi chirurgici.
La valutazione del rischio di TEV in un paziente ospedalizzato può essere ricondotto essenzialmente alla somma dei fattori predisponenti individuali e dei fattori associati all'evento/intervento. Nel paziente chirurgico (sottoposto a interventi di chirurgia generale, ginecologica, urologica, toracica o vascolare) la stratificazione del rischio di TEV può essere effettuata mediante lo *score* Caprini riportato qui di seguito.

Ciascun fattore di rischio vale 1 punto	
Età 41-60 anni	☐
Edema arti inferiori	☐
Vene varicose	☐
Obesità (BMI>25)	☐
Uso di estroprogestinici/ terapia ormonale sostitutiva	☐
Gravidanza e Puerperio	☐
Anamnesi di patologia riproduttiva (es. abortività ricorrente, MEF, basso peso alla nascita, ecc.)	☐
Sepsi (<30 giorni)	☐
Patologia respiratoria acuta	☐
BPCO	☐
Infarto miocardico acuto	☐
Scompenso cardiaco congestizio (<30 giorni)	☐
Immobilità a letto	☐
Anamnesi positiva per malattia infiammatoria intestinale	☐
Pregressa chirurgia maggiore (<30 giorni)	☐
Altri fattori di rischio	☐

Ciascun fattore di rischio vale 2 punti	
Età 60-74 anni	☐
Chirurgia maggiore (>60 minuti)	☐
Chirurgia artroscopica (>60 minuti)	☐
Chirurgia laparoscopica (>60 minuti)	☐
Neoplasia maligna pregressa	☐
Catetere venoso centrale	☐
Obesità patologica (BMI>40)	☐

Ciascun fattore di rischio vale 3 punti	
Età > 75 anni	☐
Chirurgia maggiore (2-3 ore)	☐
BMI > 50 (sindrome da stasi venosa)	☐
Anamnesi positiva per TVS, TVP/EP	☐
Anamnesi familiare positiva TVP/EP	☐
Neoplasia maligna o chemioterapia	☐
Fattore V di Leiden	☐
Protrombina 20210A positiva	☐
Elevati livelli sierici di omocisteina	☐
Lupus anticoagulante positivo	☐
Anticorpi anticardiolipina	☐
Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)	☐
Altra trombofilia Tipo_____	☐

Ciascun fattore di rischio vale 5 punti	
Ictus (<30 giorni)	☐
Trauma maggiore con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori	☐
Lesione midollare (<30 giorni)	☐
Intervento di artroplastica elettiva agli arti inferiori	☐

Punteggio totale dei fattori di rischio	

In base allo *score* Caprini è possibile calcolare l'incidenza della trombosi venosa profonda (TVP) e stabilire il livello di rischio.

Punteggio totale dello *score*	Incidenza della TVP	Livello di rischio
0-1	<10%	Rischio basso
2	10-20%	Rischio moderato
3-4	20-40%	Rischio elevato
≥5	40-80% 1-5% di mortalità	Rischio molto elevato

SCORE KHORANA PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Lo *score* Khorana è utilizzato per determinare il rischio tromboembolico individuale nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia. Questo sistema di punteggio prende in considerazione variabili cliniche (tipo di tumore ed indice di massa corporea) e parametri di laboratorio, quali la conta piastrinica, leucociti ed i livelli di emoglobina (**Tabella 3**).

TABELLA 3. ***Score Khorana per la valutazione del rischio di TEV nei pazienti oncologici***

Sede della neoplasia	
Stomaco - Pancreas (rischio molto alto)	2
Polmone - Linfoma - App. genito-urinario (rischio alto)	1
Conta piastrinica ≥350000/mm^3	1
Emoglobina (<10 g/dl)	1
Conta leucocitaria (pre-chemio) >11000/mm^3	1
Indice di massa corporea ≥35 kg/m^2	1

In base al punteggio i pazienti oncologici vengono classificati in tre categorie di rischio:

Score ≥3	Alta probabilità (Rischio di TEV 6,7% - 7,1%)
Score 1-2	Media probabilità (Rischio di TEV 1,8% - 2,0%)
Score 0	Bassa probabilità (Rischio di TEV 0,3% - 0,8%)

SCORE CHADS$_2$ E CHA$_2$DS$_2$-VASc PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

La stratificazione del rischio di *stroke* costituisce un valido ausilio per stabilire quando utilizzare la terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione Atriale (FA). A tale scopo sono stati elaborati diversi sistemi di punteggio per la stima del rischio. È noto che il 15% degli ictus è dovuto alla Fibrillazione Atriale non valvolare o al flutter atriale e che in questi casi si utilizzano di norma gli *score* CHADS$_2$ e CHA$_2$DS$_2$-VASc per predire l'insorgenza di tale complicanza.
Lo *score* CHADS$_2$ (**Tabella 4**) è il sistema di punteggio più ampiamente utilizzato, ma presenta il limite di non includere alcuni noti fattori di rischio per *stroke* nel contesto clinico della Fibrillazione Atriale.
Nel successivo *score* CHA$_2$DS$_2$-VASc (**Tabella 5**) l'età viene suddivisa in due categorie (65-74 anni e ≥75 anni); inoltre, sono stati aggiunti due fattori di rischio, quali l'anamnesi positiva per malattia vascolare ed il sesso femminile.
Nella **Tabella 6** è riportato il rischio di ictus ischemico, nonché di stroke/TIA o tromboembolismo (TE) in rapporto al punteggio complessivo degli *score* CHADS$_2$ e CHA$_2$DS$_2$-VASc.

TABELLA 4. ***Lo score CHADS$_2$***

	Condizione patologica	Punti
C	Scompenso cardiaco congestizio	1
H	Ipertensione	1
A	Età ≥75 anni	1
D	Diabete mellito	1
S$_2$	Precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)	2
	Punteggio massimo	6

CHADS$_2$ (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥75 years, **D**iabetes mellitus, previous **S**troke/TIA)

TABELLA 5. ***Lo score CHA$_2$DS$_2$-VASc***

	Condizione patologica	Punti
C	Scompenso cardiaco congestizio	1
H	Ipertensione	1
A	Età 65-74 anni	1
	Età ≥75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S$_2$	Precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)	2
VA	Malattia cardiovascolare	1
Sc	Genere (sesso femminile)	1
	Punteggio massimo	9

CHA$_2$DS$_2$-VASc (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥75 years (double score), **D**iabetes mellitus, previous **S**troke/TIA (double score), **V**Ascular disease, age 65–74 years, **S**ex class - female).

TABELLA 6. ***Rischio di ictus o TE rapportato al punteggio complessivo degli score CHADS$_2$ e CHA$_2$DS$_2$-VASc***

	STROKE O TE/100 PERSONE - ANNI	
CHADS$_2$	**Ictus ischemico**	**Stroke/TIA/TE**
0	0,6	0,9
1	3	4,3
2	4,2	6,1
3	7,1	9,9
4	11,1	14,9
5	12,5	16,7
6	13	17,2
CHA$_2$DS$_2$-Vasc		
0	0,2	0,3
1	0,6	0,9
2	2,2	2,9
3	3,2	4,6
4	4,8	6,7
5	7,2	10,0
6	9,7	13,6
7	11,2	15,7
8	10,8	15,2
9	12,23	17,4

PADUA PREDICTION *SCORE* PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV (NEL PAZIENTE DI PERTINENZA MEDICA)

La stratificazione del rischio trombotico dei pazienti con patologia internistica ospedalizzati risulta spesso complessa a causa della loro eterogeneità, per cui non è agevole identificare quelli da sottoporre a tromboprofilassi. In considerazione della necessità di uniformare la stratificazione del rischio in ambiente medico, gli Autori della IX edizione delle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) hanno utilizzato il *Padua Prediction Score* per la definizione del paziente ad aumentato rischio trombotico da sottoporre a profilassi *antitrombotica*. Il *Padua Prediction Score* (validato e raccomandato dalle linee guida ACCP 2012) prende in considerazione 11 fattori di rischio trombotico e classifica i pazienti in basso rischio (< 4 punti) o alto rischio (≥4 punti) in base al punteggio totalizzato.

SCORE DI RISCHIO TROMBOTICO NEL PAZIENTE MEDICO OSPEDALIZZATO (Padua Prediction Score)

Caratteristiche del paziente	Punteggio
Cancro	3
Precedente TEV	3
Ridotta mobilità	3
Trombofilia nota	3
Recente trauma o intervento chirurgico (<30 gg)	2
Età ≥70 anni	1
Insufficienza respiratoria o cardiaca	1
Stroke ischemico o infarto miocardico	1
Patologie reumatologiche o infettive acute	1
Obesità	1
Terapia ormonale	1

Score: <4 basso rischio; ≥4 rischio elevato.

SCORE PESI PER LA VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'EMBOLIA POLMONARE (EP)

La diagnosi di embolia polmonare (EP) impone la stratificazione del rischio di mortalità allo scopo sia di chiarire la prognosi, sia di individuare la gestione clinica e le opzioni terapeutiche più appropriate al singolo paziente. La stratificazione del rischio clinico di mortalità precoce correlata all'EP si basa sulla presenza o meno di specifici parametri, quali shock o ipotensione, segni strumentali (ecocardiografia o angioTC del torace multidetettore) di disfunzione ventricolare destra e marker biologici di danno miocardico (ad esempio, troponina), nonché sul punteggio dello *score* PESI o della sua versione semplificata sPESI (**Tabella 7**). Nei *"pazienti non ad elevato rischio"* (senza shock o ipotensione) la valutazione del rischio dovrebbe cominciare con un punteggio prognostico clinico validato, quali lo *score* PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) o la sua versione semplificata sPESI, che permettono di effettuare una stratificazione della prognosi a 30 giorni (**Tabella 8**).
Lo *score* PESI identifica 5 classi a rischio crescente in base a 11 parametri clinici. I pazienti inquadrabili nelle classi I e II sono definiti a basso rischio, mentre quelli appartenenti alle classi III-V sono considerati pazienti ad alto rischio. L'utilità del PESI è quella di identificare pazienti a basso rischio, potenzialmente candidati a ricevere un trattamento domiciliare o una rapida dimissione ospedaliera.

TABELLA 7. ***Stratificazione del rischio clinico di mortalità precoce correlata all'embolia polmonare (EP)***

Rischio di mortalità precoce		Parametri di rischio e *score*			
		Shock o ipotensione	PESI III-IV o sPESI≥1[a]	Segni strumentali di disfunzione ventricolare dx[b]	Biomarker miocardici di laboratorio[c]
Elevato		+	+[d]	+	(+)[d]
Intermedio	Intermedio elevato	–	+	Entrambi positivi	
	Intermedio basso	–	+	Una o nessuna positiva[e]	
Basso		–	–	Valutazione opzionale e se effettuata negativa[e]	

[a] La classe PESI III-V e la classe sPESI indicano un rischio di mortalità elevata a 30 giorni.
[b] Criteri Ecocardiografici o angioTC del torace multidetettore (MDTC) di disfunzione ventricolare dx *oppure*
[c] Marker di danno miocardico (es. troponina) *oppure* di disfunzione ventricolare destra (es. Peptide natriuretico atriale) incrementati.
[d] Il calcolo dello *score* PESI o sPESI non è necessario in pazienti con ipotensione o shock.
[e] Pazienti con classe PESI I-II o con classe sPesi 0 e con marcatori di danno miocardico o di disfunzione destra sono classificati nel gruppo ad intermedio-basso rischio.

TABELLA 8. ***Sistemi di punteggio prognostico clinico PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) e simplified PESI (sPESI) per la stratificazione del rischio di mortalità a 30 giorni nei pazienti con embolia polmonare***

Parametro	Versione originale (PESI) punteggio	Versione semplificata (sPESI) punteggio
Età	in anni	1 punto (se età paziente ≥80 anni)
Sesso maschile	+10 punti	–
Cancro	+30 punti	1 punto
Scompenso cardiaco	+10 punti	1 punto
BPCO	+10 punti	
FC ≥110	+20 punti	1 punto
PA <100 mmHg	+30 punti	1 punto
FR >30 atti/minuto	+20 punti	–
Temperatura <36	+20 punti	–
Alterazione stato mentale	+60 punti	–
$SatO_2$ <90%	+ 20 punti	1 punto
	Stratificazione rischio di mortalità a 30 giorni in base al punteggio	
	Classe I ≤65 molto basso (0-1,6%)	**0 punti:** 1%
	Classe II 66-85 basso (1,7-3,5%)	
	Classe III 86-105 moderato (3,2-7,1%)	**≥1 punto:** 10,9%
	Classe IV 106-125 elevato (4,0-11,4%)	
	Classe V >125 molto elevato (10,0-24,5%)	

arixtra® fondaparinux

PRINCIPALI TECNICHE DIAGNOSTICHE STRUMENTALI

ULTRASONOGRAFIA COMPRESSIVA SEMPLIFICATA (CUS)

L'ultrasonografia compressiva semplificata (CUS) è una tecnica semplice, con rapida curva di apprendimento, che richiede un breve tempo di esecuzione. I principali vantaggi di tale esame di primo livello, non invasivo, consistono nel fatto che si tratta di una metodica diagnostica pratica, economica e ripetibile a breve intervallo di tempo. La CUS si basa sulla visualizzazione in B-Mode della *vena femorale* comune e della *vena poplitea* fino alla triforcazione prima e dopo compressione del vaso con la sonda ecografica. Non esplora i vasi venosi iliaco-cavali, viscerali e distali agli arti inferiori.

INDICAZIONI Valutazione della vena prima e dopo compressione con sonda ecografica della sola femorale e poplitea.

INTERPRETAZIONE Esercitando una lieve pressione con la sonda, le vene risultano facilmente comprimibili; il riscontro di una compressione completa della vena esclude la trombosi venosa profonda (TVP), in presenza della quale, invece, è impossibile ottenere una completa compressione venosa (**Figura 1**).

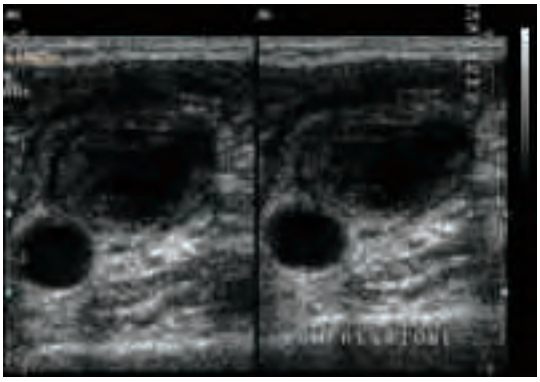


Figura 1. *Ultrasonografia compressiva semplificata (CUS): trombo occludente il lume che rende il vaso incomprimibile.*

La manovra non può essere considerata conclusiva, in quanto la CUS non permette di diagnosticare le TVP distali; pertanto, se negativo, l'esame deve essere ripetuto dopo 7 giorni (per escludere TVP distali evolutive in TVP prossimali) o inserito nell'ambito di un algoritmo diagnostico clinico-strumentale.

ULTRASONOGRAFIA COMPRESSIVA COMPLETA (CCUS)

L'ultrasonografia compressiva completa (CCUS) si basa sugli stessi principi della CUS ma, rispetto a quest'ultima, estende lo studio ai vasi venosi profondi distali agli arti inferiori, secondo schemi standardizzati. La CCUS è una tecnica semplice ed abbastanza rapida riguardo ai tempi di esecuzione, in assenza di difficoltà anatomiche, ma caratterizzata da una curva di apprendimento più complessa.

INDICAZIONI Valutazione della vena prima e dopo compressione con sonda ecografica estesa a tutti i vasi venosi dell'arto inferiore.

INTERPRETAZIONE La compressione completa della vena ottenuta esercitando una lieve pressione con la sonda esclude la trombosi venosa profonda (TVP), in presenza della quale, invece, è impossibile ottenere una completa compressione venosa.
Se la manovra risulta negativa, in alcuni casi può essere considerata conclusiva; tuttavia, di solito si preferisce integrare l'esame in un algoritmo clinico-strumentale.

ECOCOLOR DOPPLER (ECD)

L'ECD è una metodica diagnostica non invasiva che, utilizzando il cosiddetto effetto Doppler caratteristico dei fluidi in movimento, permette di visualizzare il flusso ematico nei vasi (*flussimetria Doppler*) o il movimento del sangue per dimostrare la direzione del flusso (*Ecocolor Doppler*). Basato sull'impiego di ultrasuoni, l'ECD abbina un sistema ecografico (informazioni prevalentemente morfologiche) ad un sistema Doppler e un modulo colore (informazioni prevalentemente emodinamiche). Attraverso lo studio delle vene del sistema profondo degli arti inferiori l'ECD è utilizzata per la diagnosi di trombosi venosa profonda (TVP) e consente il controllo dell'evoluzione nel tempo. L'ecocolor Doppler fornisce anche informazioni morfologiche permettendo di valutare l'anatomia vascolare ed il diametro dei vasi. L'ECD permette di diagnosticare con elevata sensibilità e specificità la presenza di trombosi venosa profonda, di definirne la sede di origine e l'estensione prossimale. In caso di sospetta TVP agli arti inferiori, l'operatore deve esplorare l'asse venoso profondo completo e talora quello superficiale (**Tabella 1**). L'esame negativo, se eseguito correttamente, permette di escludere la diagnosi di trombosi e di non sottoporre il paziente ad ulteriori e più costose indagini.

TABELLA 1. ***Segmenti del sistema venoso visualizzati all'ecocolor Doppler***

Vena femorale comune
Vena femorale superficiale
Vena femorale profonda
Vena poplitea
Vene gemellari
Vena tibiale anteriore e posteriore
Sistema perforante
Vena safena interna ed esterna

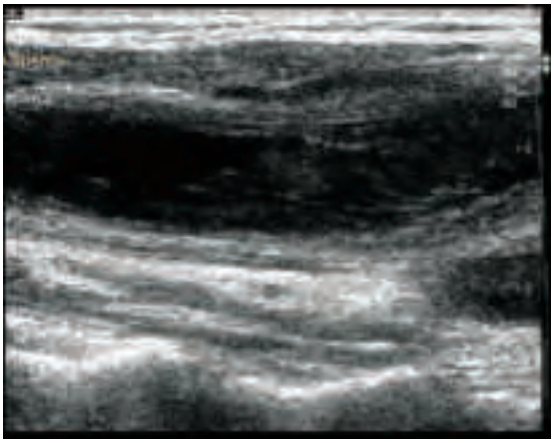


Figura 2. *Immagine color-Doppler: TVP non recente.*

INDICAZIONI Indagine di riferimento nella diagnosi della trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori per l'elevata sensibilità e specificità (quando è utilizzata da specialisti esperti) e perché è test poco costoso, ripetibile e non invasivo. L'ecocolor Doppler è uno strumento diagnostico molto utile anche nei pazienti che presentano segni clinici di recidiva di TVP e nelle numerose diagnosi differenziali.

INTERPRETAZIONE All'ecocolor Doppler la TVP acuta si evidenzia come un'assenza di colore (difetto di flusso) all'interno del lume, di ecogenicità diversa a seconda dell'età del trombo (**Figura 2**).

ANGIO-TC

L'angio-TC, basata sull'impiego di apparecchiature (spirali e volumetriche) con acquisizione veloce delle immagini, è una metodica che consente lo studio della patologia vascolare in maniera non invasiva. Questa tecnica diagnostica, che prevede la somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa, permette di dimostrare con precisione le arterie e le vene.

L'angio-TC ha molte indicazioni in ambito vascolare, in quanto rappresenta una metodica di riferimento nella valutazione delle patologie aortiche e nella diagnosi di embolia polmonare, può essere impiegata come tecnica d'indagine nella patologia venosa ed è una valida alternativa diagnostica all'angiografia convenzionale nello studio dei circoli arterioso e ve-

noso intracranico, dei tronchi sovra-aortici, dei vasi addominali e del circolo arterioso periferico. Sebbene l'angio-TC impieghi radiazioni ionizzanti e preveda l'uso del mezzo di contrasto idrosolubile ionico a base di iodio per evidenziare i vasi (analogamente alla flebografia con cui, quindi, condivide alcuni effetti indesiderati), risulta comunque utile per evidenziare non solo la patologia trombotica, ma anche altre anomalie, causa di tumefazione fra cui le cisti poplitee e le metastasi ossee. L'angio-TC permette di ottenere immagini che in termini di qualità sono simili a quelle angiografiche, ma con invasività, rischio e costi minori. Inoltre, la velocità di esecuzione, indipendenza dall'operatore e la possibilità di estendere lo studio alle complicanze emboliche polmonari costituiscono ulteriori vantaggi di tale metodica.

INDICAZIONI Per quanto riguarda lo studio della patologia venosa, l'angio-TC trova indicazione in caso di accertamenti diagnostici non dirimenti e nelle seguenti circostanze:

- ✔ Esame ecografico non diagnostico/non praticabile
- ✔ Sospetta trombosi venosa profonda viscerale (vena cava inferiore, vene pelviche, renali, mesenteriche, vena porta, vene sovraepatiche, vena cava superiore, vene intracraniche).

CONTROINDICAZIONI Gravidanza ed allergia nota al mezzo di contrasto. Inoltre, anche le gravi alterazioni della funzionalità epatica, renale e cardiaca possono sconsigliare la somministrazione del mezzo di contrasto.

ANGIO-RM

L'angio-Risonanza Magnetica (angio-RM) è una metodica non invasiva che permette di studiare i vasi sanguigni, soprattutto quelli arteriosi, di un determinato distretto anatomico. La RM vascolare trova comunque impiego anche nello studio della patologia venosa, mostrando in base alle evidenze disponibili una sensibilità del 90% e una specificità del 100%. L'angio-RM offre il vantaggio, rispetto alla TC vascolare, di non utilizzare radiazioni ionizzanti; tuttavia, tale metodica richiede un tempo più lungo di esecuzione e trova i suoi principali limiti nell'impossibilità di eseguire l'esame in portatori di pacemaker o di altri apparati metallici e nel limitato numero di apparecchiature adeguate nel territorio. La RM vascolare, a differenza dell'ecografia, non è un'indagine operatore-dipendente; inoltre ha il vantaggio di poter dimostrare il coinvolgimento delle vene centrali, nonché di evidenziare l'edema perivascolare e sottocutaneo, risultando di notevole ausilio nella distinzione tra la trombosi acuta e cronica. In realtà, gli alti costi e la scarsa disponibilità di tale indagine ne limitano fortemente l'impiego, soprattutto come indagine di screening. L'angio-RM può essere effettuata con o senza mezzo di contrasto. Nel primo caso si somministrano per via endovenosa piccole quantità di mezzo di contrasto paramagnetico (tecnica a bolo di contrasto). Nel secondo caso, l'indagine viene effettuata mediante sequenze specifiche finalizzate ad ottenere indicazioni sulla velocità e sulla direzione del flusso sanguigno.

INDICAZIONI L'angio-RM può essere utile per identificare e definire alterazioni vascolari dovute a stenosi, occlusione, aneurisma o a malformazione. Inoltre, rappresenta un'indagine di secondo livello, in alternativa alla flebografia, nello studio delle vene degli arti inferiori, del circolo venoso pelvico, in caso di trombosi venosa e nel monitoraggio delle modificazioni di circolo post-trombotiche.

CONTROINDICAZIONI L'angio-risonanza magnetica è una metodica d'indagine sicura ed innocua, ma non può essere eseguita:

- In portatori di *pacemaker* cardiaci, clip vascolari ferromagnetiche, dispositivi elettromeccanici non rimovibili, corpi estrani ferromagnetici
- Nei primi due mesi di gravidanza.

SCINTIGRAFIA POLMONARE

La scintigrafia è un'indagine strumentale atta ad ottenere la rappresentazione grafica della distribuzione di un tracciante radioattivo, opportunamente somministrato, in grado di concentrarsi selettivamente in un organo o in un tessuto. La scintigrafia polmonare (ventilatoria e perfusionale) riveste un ruolo di primo piano nello studio della sospetta tromboembolia polmonare (EP). In condizioni normali si osserva una

distribuzione uniforme del radiofarmaco somministrato in tutti i segmenti polmonari. Per eseguire la *scintigrafia polmonare perfusionale* si impiegano macroaggregati o microsfere (diametro 10-15µ) di albumina serica umana marcata con I^{131} o con Tc^{99m}. Queste particelle, iniettate endovena in dose appropriata, si distribuiscono uniformemente nei capillari polmonari, in misura proporzionale al flusso ematico, senza conseguenze sulla circolazione polmonare. In condizioni normali le immagini dei due polmoni, in cui si concentra il radiofarmaco, appaiono separate dall'area mediastinica non captante (**Figura 3A**). La *scintigrafia polmonare ventilatoria* si esegue facendo inalare al paziente, attraverso un sistema a circuito chiuso, un gas radioattivo (quali, Xeno-133 o Krypton-81), acquisendo contemporaneamente una serie di immagini scintigrafiche che visualizzano la distribuzione intra-alveolare del gas (**Figura 3B**).

INDICAZIONI La scintigrafia polmonare viene impiegata principalmente per la diagnosi di embolia polmonare (*in cui assume rilievo l'individuazione di discrepanze segmentarie tra ventilazione e perfusione*).

INTERPRETAZIONE In caso di embolia polmonare la scintigrafia perfusionale evidenzia il mancato accumulo del radiofarmaco in corrispondenza di aree uni- o plurisegmentarie ipoperfuse, mentre la scintigrafia ventilatoria mostra l'assenza di difetti ventilatori nelle aree corrispondenti (l'area ipoperfusa appare normoventilata).

CONTROINDICAZIONI Sensibilità ai mezzi di contrasto.

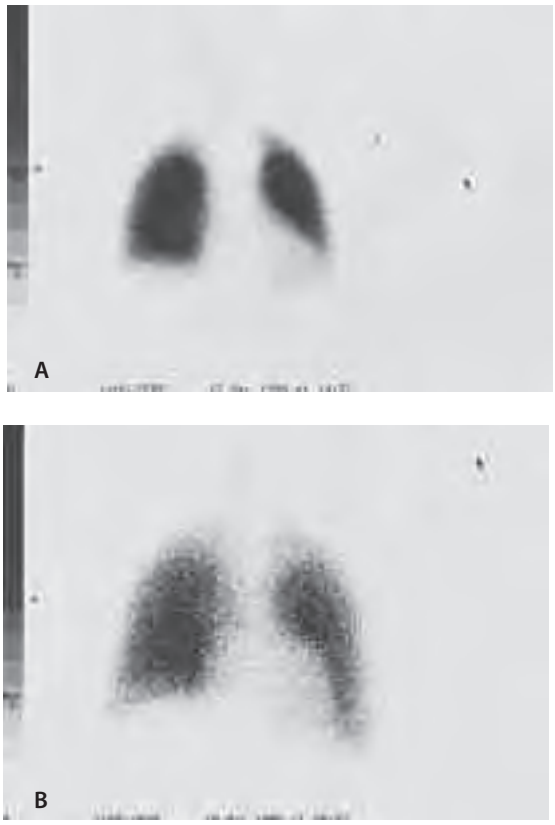


Figura 3. *Scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale.* **A)** *Quadro perfusionale polmonare.* **B)** *Quadro ventilatorio polmonare.*

FLEBOGRAFIA

La flebografia è una metodica invasiva che prevede l'iniezione di mezzo di contrasto, tramite un catetere inserito nella vena, direttamente nell'asse venoso oggetto dello studio, seguita dalla esecuzione di radiografie seriate. Tale indagine fornisce l'evidenziazione diretta della trombosi e consente la completa delineazione della sua estensione (**Figura 4**). La flebografia ha rappresentato per molti anni l'esame di scelta per l'identificazione di una trombosi venosa. Tuttavia, considerati diversi aspetti che ne limitano l'impiego, quali l'invasività, i possibili effetti collaterali indesiderati e la scarsa ripetibilità, attualmente la flebografia ha un ruolo di seconda scelta nei pazienti sintomatici. Questa indagine permette di ottenere informazioni anatomiche e funzionali relative ai vari distretti venosi iniettando in essi un mezzo di contrasto radiopaco. L'esame flebografico degli arti inferiori risulta partico-

Figura 4. *Trombosi della vena poplitea, nonché delle vene gemellari, tibiali e perforanti.*

larmente utile nello studio delle sindromi varicose e post-flebitiche, permettendo l'esplorazione del circolo venoso profondo e delle vene comunicanti.

INDICAZIONI L'impiego della flebografia è limitata a casi attentamente selezionati o quando le altre tecniche diagnostiche non sono eseguibili o risultano non diagnostiche. Pertanto, le indicazioni alla flebografia restano tendenzialmente restrittive, stabilite su base individuale e rivolte ai pazienti in cui sia necessario dirimere dati discordanti.

INTERPRETAZIONE I segni radiologici considerati quali reperti diagnostici principali di TVP sono rappresentati dai difetti di riempimento persistenti in una vena ben opacizzata e dal difetto di riempimento parzialmente occludente circondato da mezzo di contrasto.

CONTROINDICAZIONI Precedenti reazioni da mezzo di contrasto; gravidanza (eseguire preferibilmente test non invasivi); condizioni cardiopolmonari molto compromesse in pazienti anziani.

ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia è una tecnica diagnostica utilizzata in ambito cardiologico che si basa sulle emissioni di ultrasuoni in un intervallo di frequenza compreso fra 2 e 10 MHz. Tramite varie modalità tecniche, quali l'ecocardiografia monodimensionale (M-mode), bidimensionale (B-mode), tridimensionale (3D-mode), ecocardiografia Doppler e color Doppler, permette di visualizzare ed acquisire informazioni riguardo a dimensioni delle camere cardiache, spessore delle pareti, contrattilità miocardica, anomalie dei vasi e struttura delle valvole, nonché di valutare il flusso ematico (determinandone direzione e velocità) nelle camere cardiache ed attraverso le valvole.
L'indagine ecocardiografica si esegue mentre il paziente è posto in parziale decubito laterale sinistro, con il torace sollevato a 45°. In tal modo, per azione della forza di gravità, il cuore si avvicina alla parete toracica e, quindi, al trasduttore, il che agevola l'esame. Le aree in cui il cuore non è coperto anteriormente dai polmoni e dalle strutture ossee (sterno e costole), permettendo l'accesso al fascio di ultrasuoni, vengono definite finestre. Esistono tre finestre principali (parasternale, apicale e sottocostale) attraverso le quali è possibile effettuare l'ecocardiografia.

INDICAZIONI L'ecocardiografia viene impiegata principalmente: per la diagnosi e la valutazione delle anomalie valvolari; nella valutazione delle camere cardiache nei soggetti con cardiopatie congenite; nella valutazione dell'attività cardiaca dopo un infarto miocardico; per acquisire utili elementi nella diagnosi delle cardiomiopatie ipertrofiche. Inoltre, l'impiego di questa metodica è parte integrante dell'iter diagnostico e del monitoraggio dell'ipertensione arteriosa.

INTERPRETAZIONE L'ecocardiografia M-mode rimane una metodica semplice ed attendibile per la misurazione delle dimensioni e degli spessori del ventricolo sinistro. L'ecografia bidimensionale è molto utile per la valutazione delle anomalie strutturali e, soprattutto, funzionali delle pareti cardiache.

BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA

- **Barbar S** et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010; 8: 2450–2457.*
- **Caprini JA** (Louis W. Biegler Professor of Surgery, Northwestern University The Feinberg School of Medicine). Venous Thromboembolism RISK Factor Assessment. *Weblink: http://medsourcellc.com/documents/CapriniRiskAssessmentTool.pdf (last access 19/12/2016).*
- **Dándolo MA** et al. Uso actual de la flebografía. *Forum 2009; 11(1): 57-63.*
- **Donzé J** et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost 2008; 100: 943–948.*
- **Gibson CM (Editor in chief).** PADUA Prediction score. Weblink: *http://www.wikidoc.org/index.php/Padua_prediction_score (last access 19/12/2016).*
- **Greco L**. Diagnostica strumentale e di laboratorio, 2ª edizione. *Ed. Momento Medico 2011.*
- **Olesen JB** et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ 2011;342:d124.*
- **Pomero F**. Gli scores nel tromboembolismo venoso. *Decidere in Medicina 2014; Anno XIV, n. 6 , pp.74-86.*
- **SIAPAV**. Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare. Modello di percorso assistenziale della trombosi venosa profonda. PA_TVP_SIAPAV. Weblink: *http://www.siapav.it/pdf/Percorsi%20Assistenziali.pdf (last access 19/12/2016).*
- **SIDV – GIUV**. Procedure operative per indagini diagnostiche vascolari - Parte II. Bollettino della Società Italiana di Diagnostica Vascolare. *Quadrimestrale di informazione sulle attività della Società Italiana di Diagnostica Vascolare, Anno IX - N. 25-26 - Aprile 2004 - Agosto 2004.*
- **Team-A (The evolution of Anticoagulant Treatment).** CHADS2 and CHA2DS2-VASc for assessing stroke risk in patients with atrial fibrillation. November 27, 2012 (updated title – May 14, 2013). Weblink: *https://www.med-iq.com/pi/files/forms/ACC09_9.pdf(last access 19/12/2016)*
- **Tropeano PF**. La malattia tromboembolica venosa. *Ed. Momento Medico 2005.*

arixtra®

fondaparinux

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Arixtra 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni siringa preriempita (0,3 ml) contiene 1,5 mg di fondaparinux sodico. Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, e di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile. La soluzione è un liquido trasparente e incolore. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1). Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute. Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia. Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale.* La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea. La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi. Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux dovrebbe essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1). *Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale.* La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1). *Trattamento della trombosi venosa superficiale.* La dose di fondaparinux raccomandata è pari a 2,5 mg al giorno, somministrata con iniezione sottocutanea. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliano farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione. • *Pazienti che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive.* Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi. *Categorie particolari di pazienti.* Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età ≥75 anni e/o di peso <50 kg e/o con insufficienza renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min. La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza renale* • *Prevenzione del TEV* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina >50 ml/min). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Fondaparinux non deve essere usato nei pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina >50 ml/min). La sicurezza e l'efficacia dell'1,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza epatica* • *Prevenzione del TEV* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux non sono state studiate nei pazienti con insufficienza epatica grave, di conseguenza l'uso di fondaparinux non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). *Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia. *Basso peso corporeo* • *Prevenzione del TEV* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Nei pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux, di conseguenza fondaparinux non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). *Modo di somministrazione.* Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 - sanguinamenti in atto, clinicamente significativi - endocardite batterica acuta - grave insufficienza renale definita come clearance della creatinina <20 ml/min. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare. *Emorragie.* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito. • *Per la prevenzione del TEV* - Agenti che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio. • *Per il trattamento della trombosi venosa superficiale* - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti cui sono somministrati contemporaneamente altri medicinali che aumentano il rischio di emorragia. *Pazienti con trombosi venosa superficiale.* Prima di iniziare il trattamento con fondaparinux deve essere confermata la presenza di trombosi venosa superficiale a distanza maggiore di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale e deve essere esclusa la presenza di TVP mediante ultrasonografia per compressione (CUS) o altre metodiche obiettive. Non ci sono dati relativi all'uso di fondaparinux 2,5 mg nei pazienti con trombosi

venosa superficiale associata a TVP concomitante o con trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg non sono state studiate nei seguenti gruppi: pazienti con trombosi venosa superficiale dopo terapia sclerosante o come conseguenza di una linea endovenosa, pazienti con una storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi, pazienti con una storia di malattia venosa tromboembolica nei precedenti 6 mesi, o pazienti con un tumore attivo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). *Anestesia spinale/epidurale.* Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesie spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi. *Pazienti anziani.* La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2). *Basso peso corporeo* • *Prevenzione del TEV* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Non ci sono dati clinici a disposizione per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). *Insufficienza renale* • *Prevenzione del TEV* - È noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni. I pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa nel range tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 1,5 mg non sono state studiate. *Insufficienza epatica grave* • *Prevenzione del TEV* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con insufficienza epatica grave deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Non ci sono dati clinici disponibili per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale nei pazienti con insufficienza epatica grave. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.** Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux. A tutt'oggi non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con fondaparinux e l'insorgenza della HIT. *Allergia al lattice.* Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state. *Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante.* Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux. Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento.** *Gravidanza.* Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario. *Allattamento al seno.* Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile. *Fertilità.* Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza di fondaparinux 2,5 mg è stata valutata su 3.595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni, in 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana, in 1.407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni, e in 425 pazienti di pertinenza medica (non sottoposti a trattamenti chirurgici) a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni. Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comuni ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000) secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità; tali reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico e medico.

Organi/Apparati Classificazione MedDRA	**Reazioni avverse in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori e/o chirurgia addominale**	**Reazioni avverse in pazienti di pertinenza medica (non sottoposti a trattamenti chirurgici)**
Infezioni ed infestazioni	*Rari:* infezione della ferita chirurgica	
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Comuni:* emorragia post-operatoria, anemia *Non comuni:* sanguinamento (epistassi, gastrointestinale, emottisi, ematuria, ematomi) trombocitopenia, porpora, trombocitemia, anomalie piastriniche, alterazioni della coagulazione	*Comuni:* sanguinamento (ematomi, ematuria, emottisi, sanguinamento gengivale) *Non comuni:* anemia
Disturbi del sistema immunitario	*Rari:* reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)	*Rari:* reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	*Rari:* ipopotassiemia	
Patologie del sistema nervoso	*Rari:* ansia, sonnolenza, vertigini, capogiri, cefalea, confusione	
Patologie vascolari	*Rari:* ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Rari:* dispnea, tosse	*Non comuni:* dispnea

Patologie gastrointestinali	*Non comuni:* nausea, vomito *Rari:* dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea	
Patologie epatobiliari	*Non comuni:* aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica *Rari:* bilirubinemia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Non comuni:* rash, prurito	*Non comuni:* rash, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Non comuni:* edema, edema periferico, febbre, secrezione della ferita *Rari:* dolore toracico, affaticamento, vampate di calore, dolore alle gambe, edema genitale, arrossamenti, sincope	*Non comuni:* dolore toracico

In altri studi o nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux. Il sovradosaggio associato a complicanze emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici. Codice ATC: B01AX05. *Effetti farmacodinamici.* Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine. Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina. *Studi clinici.* **Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni:** il programma clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8.000 pazienti (frattura dell'anca - 1.711, sostituzione dell'anca - 5.829, chirurgia maggiore del ginocchio - 1.367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico. In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54%-95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento. Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina. **Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana:** in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo. **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali:** in uno studio clinico in doppio cieco, 2.927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il 69% dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio. In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95% IC)= –25,8% (–49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina. Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina. **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute:** in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età ≥60 anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo. **Trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale acuta sintomatica spontanea senza Trombosi Venosa Profonda concomitante (TVP):** uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (CALISTO) ha incluso 3.002 pazienti con trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata agli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm, confermata da ultrasonografia per compressione (CUS). I pazienti non erano inclusi se avevano TVP concomitante o una trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. I pazienti erano esclusi se avevano insufficienza epatica grave, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), basso peso corporeo (<50 kg), tumore attivo, EP sintomatica o una storia recente di TVP/EP

(<6 mesi) o trombosi venosa superficiale (<90 giorni), o trombosi venosa superficiale associata a terapia sclerosante o a complicanze di una linea endovenosa, oppure se ad elevato rischio di sanguinamento. I pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o placebo per 45 giorni in aggiunta a calze elastiche, analgesici e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per uso topico. Il follow-up è continuato fino al Giorno 77. La popolazione dello studio era per il 64% femmina, con un'età mediana di 58 anni, il 4,4% aveva la clearance della creatinina <50 ml/min. L'outcome primario di efficacia, un outcome composito di EP sintomatica, TVP sintomatica, estensione di trombosi venosa superficiale sintomatica, ricorrenza di trombosi venosa superficiale sintomatica, o Morte al Giorno 47, era significativamente ridotto dal 5,9% nei pazienti del gruppo placebo allo 0,9% in quelli che ricevevano fondaparinux 2,5 mg (riduzione del rischio relativo: 85,2%; 95% IC, 73,7% a 91,7% [p<0,001]). Anche l'incidenza di ciascuna componente tromboembolica dell'outcome primario era significativamente ridotta nei pazienti del gruppo fondaparinux come di seguito descritto: EP sintomatica [0 (0%) vs 5 (0,3%) (p=0,031)], TVP sintomatica [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); riduzione del rischio relativo 83,4% (p<0,001)], estensione della trombosi venosa superficiale sintomatica [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); riduzione del rischio relativo 92,2% (p<0,001)], ricorrenza della trombosi venosa superficiale sintomatica [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); riduzione del rischio relativo 79,2% (p<0,001)]. I tassi di mortalità erano bassi e simili tra i gruppi di trattamento con 2 (0,1%) morti nel gruppo fondaparinux versus 1 (0,1%) morte nel gruppo placebo. L'efficacia è stata mantenuta fino al Giorno 77 ed era consistente in tutti i sottogruppi predefiniti inclusi i pazienti con vene varicose ed i pazienti con trombosi venosa superficiale localizzata sotto al ginocchio. I sanguinamenti maggiori durante il trattamento si sono verificati in 1 (0,1%) paziente in trattamento con fondaparinux ed in 1 (0,1%) paziente in trattamento con placebo. Sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori si sono verificati in 5 (0,3%) pazienti in trattamento con fondaparinux ed in 8 (0,5%) pazienti in placebo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** *Assorbimento*. Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media=0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione. Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte. La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%). *Distribuzione*. Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7-11 litri). *In vitro,* fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4). Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine. *Biotrasformazione*. Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi. Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP. *Eliminazione*. L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato. *Categorie particolari di pazienti. Popolazione pediatrica* - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti per la prevenzione di TEV o per il trattamento della trombosi venosa superficiale. *Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni. *Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. *Sesso* - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo. *Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici. *Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg). *Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio cloruro. Acqua per preparazioni iniettabili. Acido cloridrico. Sodio idrossido. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico. Arixtra è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe: • siringa con pistone di colore giallo e con un sistema di sicurezza automatico • siringa con un pistone giallo e un sistema di sicurezza manuale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale. Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo. Il sistema di protezione dell'ago delle siringhe preriempite di Arixtra è stato disegnato con un sistema di sicurezza per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Aspen Pharma Trading Limited. 3016 Lake Drive Citywest Business Campus. Dublin 24. Irlanda. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/02/206/005-008. EU/1/02/206/024. EU/1/02/206/025. EU/1/02/206/026. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 15 Settembre 2016.

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

Arixtra10 siringhe preriempite 1,5 mg/0,3 ml - Prezzo al pubblico* € 40,47

Prezzo in Distribuzione Per Conto* €10,26 - Prescrivibile SSN - Classe A**

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente

** Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Arixtra 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni siringa preriempita (0,5 ml) contiene 2,5 mg di fondaparinux sodico. Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile. La soluzione è un liquido trasparente e incolore. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1). Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione. Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia. Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale.* La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea. La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi. Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. Nella chirurgia dell'anca il trattamento con fondaparinux deve essere prolungato fino a ulteriori 24 giorni. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux deve essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1). *Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale.* La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1). *Trattamento dell'angina instabile/infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI).* La dose raccomandata di fondaparinux è pari a 2,5 mg al giorno, somministrati per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine. Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica standard, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal UA/NSTEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse due ore dalla rimozione del catetere. *Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI).* La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata in endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine. Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica non-primaria, durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica standard, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal STEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse tre ore dalla rimozione del catetere. • *Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).* Nei pazienti STEMI o UA/NSTEMI che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aortocoronarico(CABG), fondaparinux, quando possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti l'intervento e può essere ri-somministrato 48 ore dopo l'intervento chirurgico. *Trattamento della trombosi venosa superficiale.* La dose di fondaparinux raccomandata è pari a 2,5 mg al giorno, somministrata con iniezione sottocutanea. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea degli arti inferiori, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliano farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione. • *Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o ad altre procedure invasive.* Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi. *Categorie particolari di pazienti. Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi a seguito di intervento chirurgico.* Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età ≥75 anni e/o di peso <50 kg e/o con insufficienza renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min. La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza renale* • *Profilassi degli eventi tromboembolici venosi* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20ml/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno. Nessuna riduzione del dosaggio è richiesta nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina >50 ml/min). • *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio per i pazienti con clearance della creatinina >20 ml/min. • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Fondaparinux non deve essere usato nei pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina >50 ml/min). La sicurezza e l'efficacia dell'1,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza epatica* • *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux non sono state studiate nei pazienti con insufficienza epatica grave, di conseguenza l'uso di fondaparinux non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). *Popolazione pediatrica.* L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia. *Basso peso corporeo* • *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Nei pazienti di peso corporeo inferiore a 50 kg non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di fondaparinux, di conseguenza fondaparinux non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). *Modo di somministrazione* • *Somministrazione sottocutanea.* Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si

deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. • *Somministrazione endovenosa (per la prima dose solo in pazienti con STEMI).* La somministrazione endovenosa deve essere effettuata o attraverso una linea intravenosa già esistente o direttamente utilizzando un piccolo volume (25 o 50 ml in mini-sacca) di soluzione salina allo 0,9%. Al fine di evitare eventuali perdite di medicinale, quando si utilizza una siringa preriempita, non deve essere espulsa la bolla d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. La cannula endovenosa deve essere ben lavata con soluzione salina dopo l'iniezione per assicurare che tutto il medicinale venga somministrato. Qualora venga somministrata con una mini-sacca, l'infusione deve essere effettuata nel tempo di 1-2 minuti. Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; sanguinamenti in atto, clinicamente significativi; endocardite batterica acuta; grave insufficienza renale caratterizzata da clearance della creatinina <20 ml/min. **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Fondaparinux non deve essere somministrato per via intramuscolare. *Emorragie.* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito. Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, gli Agenti che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza a fondaparinux. Tali agenti comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio. *Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI.* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono in corso di trattamento contemporaneo con altri agenti che aumentano il rischio di emorragia (come gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa o i trombolitici). *Per il trattamento della trombosi venosa superficiale.* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti cui sono somministrati contemporaneamente altri prodotti medicinali che aumentano il rischio di emorragia. *PCI e rischio di formazione di trombi nel catetere guida.* Nei pazienti con STEMI che sono sottoposti a PCI primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux prima e durante l'intervento stesso. Analogamente, nei pazienti UA/NSTEMI in pericolo di vita che richiedano una rivascolarizzazione urgente, l'uso di fondaparinux non è raccomandato prima e durante l'intervento di PCI. Questi sono pazienti con angina refrattaria o ricorrente associata a deviazioni dinamiche del tratto ST, insufficienza cardiaca, aritmia a rischio di vita o instabilità emodinamica. Nei pazienti UA/NSTEMI e STEMI sottoposti ad intervento di PCI non primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux come unico anticoagulante durante la PCI, a causa di un incremento nel rischio di trombi nel catetere guida (vedere studi clinici al paragrafo 5.1). Di conseguenza, durante la PCI non primaria deve essere utilizzata eparina non frazionata (ENF), in accordo con la pratica clinica standard (vedere posologia al paragrafo 4.2). *Pazienti con trombosi venosa superficiale.* Prima di iniziare il trattamento con fondaparinux deve essere confermata la presenza di trombosi venosa superficiale a distanza maggiore di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale e deve essere esclusa la presenza di TVP concomitante mediante ultrasonografia per compressione (CUS) o altre metodiche obiettive. Non ci sono dati relativi all'uso di fondaparinux 2,5 mg nei pazienti con trombosi venosa superficiale associata a TVP concomitante o con trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safenofemorale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg non sono state studiate nei seguenti gruppi: pazienti con trombosi venosa superficiale dopo terapia sclerosante o come conseguenza di una linea endovenosa, pazienti con una storia di trombosi venosa superficiale nei precedenti 3 mesi, pazienti con una storia di malattia venosa tromboembolica nei precedenti 6 mesi, o pazienti con un tumore attivo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). *Anestesia spinale/epidurale.* Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesie spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi. *Pazienti anziani.* La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2). *Basso peso corporeo.* • *Prevenzione del TEV e trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - I pazienti con peso corporeo <50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Non ci sono dati clinici a disposizione per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi superficiale venosa in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). *Insufficienza renale.* È noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni. • *Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV)* - I pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e di TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min. • *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI sono disponibili solo dati clinici limitati sull'uso di fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera, in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 30 ml/min. Di conseguenza è compito del medico stabilire se il beneficio del trattamento sia maggiore del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). La dose deve essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno nei pazienti con clearance della creatinina compresa nel range tra 20 e 50 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia del dosaggio di 1,5 mg non sono state studiate. *Insufficienza epatica grave.* • *Prevenzione del TEV e Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con insufficienza epatica grave deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2). • *Trattamento della trombosi venosa superficiale* - Non ci sono dati clinici disponibili per l'uso di fondaparinux per il trattamento della trombosi venosa superficiale nei pazienti con insufficienza epatica grave. Di conseguenza, fondaparinux non è raccomandato per il trattamento della trombosi venosa superficiale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.* Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux. A tutt'oggi non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con fondaparinux e l'insorgenza della HIT. *Allergia al lattice.* Il copri-ago della siringa preriempita può contenere lattice di gomma naturale secco che possiede il potenziale per provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state. *Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante.* Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux. Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento.** *Gravidanza.* Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario. *Allattamento al seno.* Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se

fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile. *Fertilità.* Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza di fondaparinux 2,5 mg è stata valutata su -3.595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni, -327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana, -1.407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni, - 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni, -10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI, -6.036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI. Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000) secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità; tali reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico e medico.

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

In altri studi o nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali. Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma della SCA è consistente con le reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi. Il sanguinamento è stato l'evento più comunemente riportato nei pazienti con UA/NSTEMI e STEMI. L'incidenza di sanguinamento maggiore aggiudicato è stata del 2,1% (fondaparinux) vs 4,1% (enoxaparina) fino al giorno 9 compreso nello studio di fase III UA/NSTEMI, e l'incidenza dell'emorragia grave aggiudicata secondo i criteri TIMI modificati è stata dell'1,1% (fondaparinux) vs 1,4% (controllo [ENF/placebo]) fino al giorno 9 compreso nello studio STEMI di fase III. Nello studio di fase III UA/NSTEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti in trattamento con fondaparinux) sono stati cefalea, dolore toracico e fibrillazione atriale. Nello studio di fase III condotto in pazienti con STEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti trattati con fondaparinux) sono stati fibrillazione atriale, febbre, dolore toracico, cefalea, tachicardia ventricolare, vomito, e ipotensione. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux. Sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici. Codice ATC: B01AX05. *Effetti farmacodinamici.* Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine. Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina. *Studi clinici.* **Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sotto-**

posti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni: il programma clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8.000 pazienti (frattura dell'anca -1.711; sostituzione dell'anca -5.829, chirurgia maggiore del ginocchio -1.367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico. In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54% - 95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento. Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina. **Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana:** in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo. **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali:** in uno studio clinico in doppio cieco, 2.927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il 69% dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio. In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95% IC)= –25,8% (–49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina. Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina. **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute:** in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età ≥60 anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo. **Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI).** OASIS 5 è uno studio in doppio cieco, randomizzato, di non-inferiorità, con fondaparinux 2,5 mg somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, verso enoxaparina 1 mg/kg per via sottocutanea due volte al giorno, in circa 20.000 pazienti con UA/NSTEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento medico standard per UA/NSTEMI, con il 34% di pazienti sottoposti a PCI ed il 9% sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG). La durata media del trattamento è stata di 5,5 giorni nel gruppo trattato con fondaparinux e di 5,2 giorni nel gruppo trattato con enoxaparina. Quando è stata effettuata una PCI, i pazienti sono stati trattati o con fondaparinux per via endovenosa (pazienti con fondaparinux) oppure con eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa in base al peso (pazienti con enoxaparina) come terapia aggiuntiva, in base al momento di somministrazione dell'ultima dose per via sottocutanea e all'uso pianificato di inibitori del fattore GP IIb/IIIa. L'età media dei pazienti era di 67 anni, e circa il 60% dei pazienti aveva almeno 65 anni. Circa il 40% e il 17% dei pazienti avevano una insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da ≥50 a <80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da ≥30 a <50 ml/min), rispettivamente. L'endpoint primario era un endpoint composito di morte, infarto del miocardio (MI) ed ischemia refrattaria (RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione. Tra i pazienti del gruppo trattato con fondaparinux, il 5,8% ha avuto un evento entro il giorno 9 in confronto con il 5,7% dei pazienti trattati con enoxaparina (hazard ratio 1,01; 95% IC=0,90-1,13, limite di non inferiorità ad una coda valore della p=0,003). Entro il giorno 30, l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata significativamente ridotta dal 3,5% dell'enoxaparina al 2,9% di fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% IC=0,71-0,97, p=0,02). Gli effetti sull'incidenza dell'infarto del miocardio e della ischemia refrattaria non erano statisticamente differenti tra i gruppi di trattamento con fondaparinux ed enoxaparina. Al giorno 9 l'incidenza dei sanguinamenti maggiori nei gruppi fondaparinux ed enoxaparina è stata del 2,1% e 4,1%, rispettivamente (hazard ratio 0,52; 95% IC=0,44-0,61, p<0,001). I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sui sanguinamenti maggiori erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da insufficienza renale, i pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine o inibitori del fattore GP IIb/IIIa). Nel sottogruppo di pazienti trattati con fondaparinux o enoxaparina sottoposti a PCI, l'8,8% e l'8,2% dei pazienti rispettivamente, sono deceduti o hanno avuto infarto miocardico/ischemia refrattaria (MI/RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione (hazard ratio 1,08; 95% IC=0,92-1,27). In questo sottogruppo, l'incidenza di sanguinamento maggiore con fondaparinux ed enoxaparina al giorno 9 è stata pari a 2,2% e 5,0%, rispettivamente (hazard ratio 0,43; 95% IC=0,33-0,57). In soggetti sottoposti a PCI l'incidenza dei trombi imputati al catetere guida è stata pari a 1,0% vs 0,3% nei pazienti del gruppo fondaparinux vs i pazienti del gruppo enoxaparina, rispettivamente. **Trattamento dell'angina instabile (UA) o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (NSTEMI) in pazienti sottoposti a PCI successiva con aggiunta di ENF.** In uno studio di 3.235 pazienti ad elevato rischio di UA/NSTEMI per i quali era in programma angiografia e trattamento con fondaparinux in aperto (OASIS 8/FUTURA), i 2.026 pazienti nei quali era indicata la PCI sono stati randomizzati a ricevere una delle due dosi aggiuntive di ENF in doppio-cieco. Tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg per via sottocutanea, una volta al giorno fino ad un massimo di 8 giorni, oppure fino a dimissione ospedaliera. I pazienti randomizzati hanno ricevuto sia il regime a "basse dosi" di ENF (50 U/kg indipendentemente dall'uso pianificato di GPIIb/IIIa; non ACT guidato) oppure ENF a "dosi standard" (nessun uso di GPIIb/IIIa: 85 U/kg, ACT guidato; uso pianificato di GPIIb/IIIa: 60 U/kg, ACT guidato) immediatamente prima dell'inizio della PCI. Le caratteristiche di base e la durata del trattamento con fondaparinux erano confrontabili in entrambi i gruppi di ENF. Nei soggetti randomizzati a ricevere "ENF a dosi standard" o "ENF a basse dosi" la dose mediana di ENF è stata di 85 U/kg e 50 U/kg, rispettivamente. L'outcome primario era un outcome composito di sanguinamento maggiore e minore peri-PCI (definita come tempo di randomizzazione fino a 48 ore dopo la PCI), o complicanze maggiori al sito vascolare di accesso.

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

1: Odds ratio: Basse Dosi/ Dosi Standard.
Nota: IM – infarto del miocardio. RVB – rivascolarizzazione del vaso bersaglio

L'incidenza di trombi imputabili al catetere guida è stata dello 0,1% (1/1002) e dello 0,5% (5/1024), nei pazienti randomizzati a ricevere "dosi standard" e "basse dosi" di ENF durante la PCI, rispettivamente. Quattro (0,3%) pazienti non randomizzati hanno sperimentato un trombo nel catetere diagnostico durante l'angiografia coronarica. Dodici (0,37%) dei pazienti arruolati hanno sperimentato trombi a livello della guaina arteriosa, 7 dei quali sono stati riportati durante l'angiografia mentre 5 sono stati riportati durante la PCI. **Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI).** OASIS 6 è uno studio randomizzato in doppio cieco per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno, rispetto alla cura classica [placebo (47%) o ENF (53%)] in circa 12.000 pazienti con STEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto i trattamenti standard per lo STEMI, inclusa la PCI primaria (31%), i trombolitici (45%) oppure nessuna terapia di riperfusione (24%). Tra i pazienti trattati con un trombolitico, l'84% era trattato con un agente non fibrino-specifico (principalmente con streptochinasi). La durata media del trattamento è stata di 6,2 giorni nel gruppo fondaparinux. L'età media dei pazienti era di 61 anni, e circa il 40% aveva almeno 65 anni. Circa il 40% ed il 14% dei pazienti avevano una insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da ≥50 a <80 ml/min) o moderata (clearence della creatinina da ≥30 a <50 ml/min), rispettivamente. L'endpoint primario era un endpoint composito di morte ed infarto del miocardio ricorrente (re-MI) entro 30 giorni dalla randomizzazione. L'incidenza di morte/re-infarto al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'11,1% nel gruppo di controllo al 9,7% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,86; 95% IC=0,77-0,96; p=0,008). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con placebo (e cioè pazienti trattati con agenti non fibrinolitici specifici (77,3%), nessuna riperfusione (22%), agenti fibrinolitici specifici (0,3%), PCI primaria (0,4%)), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 era significativamente ridotta dal 14% con placebo all'11,3% (hazard ratio 0,80; 95% IC=0,69-0,93; p=0,003). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con eparine non frazionate (ENF) [pazienti trattati con PCI primaria (58,5%), agenti fibrinolitici specifici (13%), agenti non fibrinolitici specifici (2,6%) e nessuna riperfusione (25,9%)], gli effetti del fondaparinux e ENF sull'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non erano statisticamente differenti: 8,3% vs 8,7%, rispettivamente (hazard ratio 0,94; 95% IC=0,79-1,11; p=0,460). Tuttavia, in questo strato, nel sottogruppo della popolazione sottoposta a trombolisi o nessuna riperfusione (e cioè pazienti non sottoposti a PCI primaria), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 14,3% con ENF al 11,5% con fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% IC=0,64-0,98; p=0,03). Anche l'incidenza di mortalità per tutte le cause al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'8,9% per il gruppo di controllo al 7,8% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,87; 95% IC=0,77-0,98; p=0,02). La differenza in termini di mortalità era statisticamente significativa nello strato 1 (confronto con placebo) ma non nello strato 2 (confronto con ENF). I benefici in termini di mortalità mostrati nel gruppo trattato con fondaparinux venivano mantenuti fino alla fine del follow-up al giorno 180. In pazienti che erano stati rivascolarizzati con un trombolitico, fondaparinux ha significativamente ridotto l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 dal 13,6% per il gruppo di controllo al 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% IC=0,68-0,93; p=0,003). Tra i pazienti che inizialmente non sono stati riperfusi, l'incidenza di morte/re-infarto al miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 15% del gruppo di controllo al 12,1% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0.79; 95% IC=0,65-0,97; p=0,023). In pazienti trattati con PCI primaria, l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non è stata statisticamente differente tra i due gruppi (6,0% nel gruppo fondaparinux vs 4,8% nel gruppo di controllo; hazard ratio 1,26; 95% IC=0,96-1,66). Entro il giorno 9, l'1,1% dei pazienti trattati con fondaparinux e l'1,4% dei pazienti nel gruppo di controllo hanno avuto una emorragia grave. Nei pazienti cui è stato somministrato un trombolitico, l'emorragia grave si è verificata nell'1,3% dei pazienti in terapia con fondaparinux e nel 2,0% dei pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti che inizialmente non sono stati riperfusi, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,2% nel gruppo fondaparinux vs 1,5% nel gruppo di controllo. Per pazienti che hanno ricevuto PCI primaria, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,0% nel gruppo fondaparinux vs 0,4% nel gruppo di controllo. In soggetti sottoposti a PCI primaria l'incidenza di trombi imputabili al catetere guida è stata dell'1,2% vs 0% nel gruppo fondaparinux vs gruppo controllo, rispettivamente. I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sull'emorragia grave erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da insufficienza renale, pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine). **Trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale acuta sintomatica spontanea senza Trombosi Venosa Profonda concomitante (TVP).** Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (CALISTO) ha incluso 3.002 pazienti con trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata agli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm, confermata da ultrasonografia. I pazienti non erano inclusi se avevano TVP concomitante o una trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. I pazienti erano esclusi se avevano insufficienza epatica grave, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), basso peso corporeo (<50 kg), tumore attivo, EP sintomatica o una storia recente di TVP/EP (<6 mesi) o trombosi venosa superficiale (<90 giorni), o trombosi venosa superficiale associata a terapia sclerosante o a complicanze di una linea endovenosa, oppure se ad elevato rischio di sanguinamento. I pazienti venivano randomizzati a ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o placebo per 45 giorni in aggiunta a calze elastiche, analgesici e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per uso topico. Il follow-up è continuato fino al Giorno 77. La popolazione dello studio era per il 64% femmina, con un'età mediana di 58 anni, il 4,4% aveva la clearance della creatinina <50 ml/min. L'outcome primario di efficacia, un outcome composito di EP sintomatica, TVP sintomatica, estensione di trombosi venosa superficiale sintomatica, ricorrenza di trombosi venosa superficiale sintomatica, o Morte fino al Giorno 47, era significativamente ridotto dal 5,9% nei pazienti del gruppo placebo allo 0,9% in quelli che ricevevano fondaparinux 2,5 mg (riduzione del rischio relativo: 85,2%; 95% IC, 73,7% a 91,7% [p<0,001]). Anche l'incidenza di ciascuna componente tromboembolica dell'outcome primario era significativamente ridotta nei pazienti del gruppo fondaparinux come di seguito descritto: EP sintomatica [0 (0%) vs 5 (0,3%) (p=0,031)], TVP sintomatica [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); riduzione del rischio relativo 83,4% (p<0,001)], estensione della trombosi venosa superficiale sintomatica [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); riduzione del rischio relativo 92,2% (p<0,001)], ricorrenza della trombosi venosa superficiale sintomatica [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); riduzione del rischio relativo 79,2% (p<0,001)]. I tassi di mortalità erano bassi e simili tra i gruppi di trattamento con 2 (0,1%) morti nel gruppo fondaparinux versus 1 (0,1%) morte nel gruppo placebo. L'efficacia è stata mantenuta fino al Giorno 77 ed era consistente in tutti i sottogruppi predefiniti inclusi i pazienti con vene varicose ed i pazienti con trombosi venosa

superficiale localizzata sotto al ginocchio. I sanguinamenti maggiori durante il trattamento si sono verificati in 1 (0,1%) paziente in trattamento con fondaparinux ed in 1 (0,1%) paziente in trattamento con placebo. Sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori si sono verificati in 5 (0,3%) pazienti in fondaparinux ed in 8 (0,5%) pazienti in trattamento con placebo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche**. *Assorbimento.* Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media=0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione. Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera per via sottocutanea lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte. La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%). *Distribuzione.* Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4). Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine. *Biotrasformazione.* Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi. Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP. *Eliminazione.* L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato. *Categorie particolari di pazienti: Popolazione pediatrica* - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti per la prevenzione di TEV o per il trattamento della trombosi venosa superficiale o nella sindrome coronarica acuta (ACS). *Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni. *Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/ min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. *Sesso* - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo. *Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici. *Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg). *Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio cloruro. Acqua per preparazioni iniettabili. Acido cloridrico. Sodio idrossido. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. Qualora il fondaparinux sodico sia aggiunto in una mini-sacca di soluzione salina allo 0,9% esso deve essere idealmente infuso immediatamente, anche se può essere mantenuto a temperatura ambiente per un periodo di tempo fino alle 24 ore. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico. Arixtra è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe: • siringa con pistone di colore blu e con un sistema di sicurezza automatico • siringa con pistone blu e un sistema di sicurezza manuale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. La somministrazione endovenosa deve essere fatta o attraverso una via endovenosa già esistente oppure usando un piccolo volume (25 o 50 ml) allo 0,9% di soluzione salina in mini-sacca. Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale. Le istruzioni relative all'autosomministrazione dell'iniezione sottocutanea sono riportate nel foglio illustrativo. Il sistema di protezione dell'ago delle siringhe preriempite di Arixtra è stato disegnato con un sistema di sicurezza per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Aspen Pharma Trading Limited. 3016 Lake Drive Citywest Business Campus. Dublin 24. Irlanda. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/02/206/001-004. EU/1/02/206/021. EU/1/02/206/022. EU/1/02/206/023. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE** Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 15 Settembre 2016.

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

Arixtra 10 siringhe preriempite 2,5 mg/0,5 ml - Prezzo al pubblico* € 67,45 - Prezzo in Distribuzione Per Conto* € 17,10 - Prescrivibile SSN - Classe A**

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente

** Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Arixtra 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni siringa preriempita contiene 5 mg di fondaparinux sodico in 0,4 ml di soluzione iniettabile. Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile. La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta, eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia.* La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso

corporeo ≥50, ≤100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo <50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo >100 kg, la dose raccomandata è 10 mg. Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata. *Categorie particolari di pazienti. Pazienti anziani* - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza renale* - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (>100 kg) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4). Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). *Insufficienza epatica* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). *Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). *Modo di somministrazione*. Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni.** - Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 - sanguinamenti in atto, clinicamente significativi - endocardite batterica acuta - grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare. L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali. *Emorragie*. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito. Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (<3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica. Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio. *Anestesia spinale/epidurale*. Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico. *Pazienti anziani*. La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età <65 anni, 65-75 e >75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5%, rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6% e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4%, rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2). *Basso peso corporeo*. L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo <50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2). *Insufficienza renale*. Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. È noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento di TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso dei trial clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (>100 kg) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2). *Insufficienza epatica grave*. L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2). *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina*. Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux. A tutt'oggi non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con fondaparinux e l'insorgenza della HIT. *Allergia al lattice*. Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin. Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento.** *Gravidanza*. Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. *Allattamento al seno*. Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile. *Fertilità*. Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come

almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune: ≥1/10; comune: ≥1/100, <1/10; non comune: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000) e secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità.

Organi/Apparati Classificazione MedDRA	**Reazioni avverse in pazienti trattati per TEV[1]**
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Comuni:* sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi oculare, porpora, lividi) *Non comuni*: anemia, trombocitopenia *Rari:* altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia
Disturbi del sistema immunitario	*Rari:* reazioni allergiche (inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni anafilattoidi/anafilattiche)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	*Rari:* aumento dell'azoto non proteico [2]
Patologie del sistema nervoso	*Non comuni:* cefalea *Rari:* capogiri
Patologie gastrointestinali	*Non comuni:* nausea, vomito *Rari:* dolore addominale
Patologie epatobiliari	*Non comuni:* alterazione della funzionalità epatica, aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Rari:* rash eritematoso, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Non comuni:* dolore, edema *Rari:* reazione al sito di iniezione
[1] Reazioni avverse isolate non sono state considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti. [2] Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.	

Nel corso del periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di gastrite, stipsi, diarrea e bilirubinemia. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux. Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici. Codice ATC: B01AX05. *Effetti farmacodinamici*. Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine. Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza, in misura clinicamente rilevante, i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni spontanee di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin. Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina. *Studi clinici*. Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4.874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III. *Trattamento della Trombosi Venosa Profonda*. In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90±7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2-3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente). Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina. **Trattamento dell'Embolia Polmonare.** Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5–2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90±7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente). Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata. **Studio pilota di dose-finding e di farmacocinetica di fondaparinux nei bambini con trombosi venosa profonda.** In uno studio in aperto, è stato somministrato fondaparinux a 24 pazienti pediatrici (n=10, età compresa tra 1 e ≤5 anni di peso compreso tra 8 e 20 kg; n=7, età compresa tra 6 e ≤12 anni di peso compreso tra 17 e 47 kg e n=7, età compresa tra 13 e ≤18

anni di peso compreso tra 47 e 130 kg) con diagnosi di trombosi venosa al momento dell'ingresso nello studio. La maggioranza dei pazienti era di origine Ispanica (67%) e 58% erano maschi. Fondaparinux è stato somministrato ad una dose iniziale di 0,1 mg/kg per via sottocutanea una volta al giorno e il dosaggio è stato aggiustato per raggiungere il picco della concentrazione di fondaparinux sodico da 0,5 a 1 mg/l dopo 4 ore. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 3,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto le concentrazioni prefissate di fondaparinux 4 ore dopo la prima dose di fondaparinux. Due pazienti hanno riportato sanguinamenti durante lo studio. Uno di loro ha avuto un'encefalopatia ipertensiva accompagnata da sanguinamento intracranico al 5° giorno di terapia; ciò ha comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux. Un sanguinamento minore a livello gastrointestinale è stato riportato in un altro paziente al 5° giorno di terapia, che ha comportato l'interruzione temporanea di fondaparinux. Non è possibile trarre alcuna conclusione relativamente all'efficacia clinica in questo studio non controllato. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg). *Assorbimento.* Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media=0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione. Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte. La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%). Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23%), T_{max}(h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/l). *Distribuzione.* Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4). Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine. *Biotrasformazione.* Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi. Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca in *vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP. *Eliminazione.* L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato. *Categorie particolari di pazienti.Popolazione pediatrica* - Nei pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1). *Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP. *Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP. *Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg). *Sesso* - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo. *Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici. *Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio cloruro. Acqua per preparazioni iniettabili. Acido cloridrico. Sodio idrossido. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico. Arixtra 5 mg/0,4 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe: • siringa con pistone di colore arancio e con un sistema di sicurezza automatico. • siringa con pistone arancio e un sistema di sicurezza manuale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione. Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo. Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Aspen Pharma Trading Limited. 3016 Lake Drive Citywest Business Campus. Dublin 24. Irlanda. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/02/206/009-011, 018. EU/1/02/206/027. EU/1/02/206/028. EU/1/02/206/033. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 15 Settembre 2016.

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

Arixtra 10 siringhe preriempite 5 mg/0,4 ml - Prezzo al pubblico* € 138,04 - Prezzo in Distribuzione Per Conto* € 25,36 - Prescrivibile SSN - Classe A**

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

** Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Arixtra 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni siringa preriempita contiene 7,5 mg di fondaparinux sodico in 0,6 ml di soluzione iniettabile. Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile. La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia.* La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥50, ≤100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo <50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo >100 kg, la dose raccomandata è 10 mg. Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata. *Categorie particolari di pazienti. Pazienti anziani* - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza renale* - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (>100 kg.) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4). Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30ml/min) (vedere paragrafo 4.3). *Insufficienza epatica* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). *Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). *Modo di somministrazione.* Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 - sanguinamenti in atto, clinicamente significativi - endocardite batterica acuta - grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare. L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali. *Emorragie.* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50 000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito. Come per altri coagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (<3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica. Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio. *Anestesia spinale/epidurale.* Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico. *Pazienti anziani.* La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età <65 anni, 65-75 e >75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6% e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2). *Basso peso corporeo.* L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo <50 kg, è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2). *Insufficienza renale.* Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. È noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0%, (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (>100 kg) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2). *Insufficienza epatica grave.* L'uso di fondaparinux dovrebbe essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2). *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.* Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux. A tutt'oggi non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con fondaparinux e l'insorgenza della HIT. *Allergia al lattice.* Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin. Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento.** *Gravidanza.* Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve

essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. *Allattamento al seno.* Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune: ≥1/10; comune: ≥1/100, <1/10; non comune: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000) secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità.

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

[1] Reazioni avverse isolate non sono state considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.
[2] Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.

Nel corso del periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di gastrite, stipsi, diarrea e bilirubinemia. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux. Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici. Codice ATC: B01AX05. *Effetti farmacodinamici.* Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine. Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin. Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina. *Studi clinici.* Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4.874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III. **Trattamento della Trombosi Venosa Profonda.** In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90±7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente). Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina. **Trattamento dell'Embolia Polmonare.** Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o trombolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5–2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90±7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente). Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata. **Studio pilota di dose-finding e di farmacocinetica di fondaparinux nei bambini con trombosi venosa profonda.** In uno studio in aperto,

è stato somministrato fondaparinux a 24 pazienti pediatrici (n=10, età compresa tra 1 e ≤5 anni di peso compreso tra 8 e 20 kg; n=7, età compresa tra 6 e ≤12 anni di peso compreso tra 17 e 47 kg e n=7, età compresa tra 13 e ≤18 anni di peso compreso tra 47 e 130 kg) con diagnosi di trombosi venosa al momento dell'ingresso nello studio. La maggioranza dei pazienti era di origine Ispanica (67%) e 58% erano maschi. Fondaparinux è stato somministrato ad una dose iniziale di 0,1 mg/kg per via sottocutanea una volta al giorno e il dosaggio è stato aggiustato per raggiungere il picco della concentrazione di fondaparinux sodico da 0,5 a 1 mg/l dopo 4 ore. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 3,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto le concentrazioni prefissate di fondaparinux 4 ore dopo la prima dose di fondaparinux. Due pazienti hanno riportato sanguinamenti durante lo studio. Uno di loro ha avuto un'encefalopatia ipertensiva accompagnata da sanguinamento intracranico al 5° giorno di terapia; ciò ha comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux. Un sanguinamento minore a livello gastrointestinale è stato riportato in un altro paziente al 5° giorno di terapia, che ha comportato l'interruzione temporanea di fondaparinux. Non è possibile trarre alcuna conclusione relativamente all'efficacia clinica in questo studio non controllato. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg). *Assorbimento.* Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media=0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione. Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte. La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%). Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23%), T_{max}(h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/l). *Distribuzione.* Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4). Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine. *Biotrasformazione.* Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi. Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP. *Eliminazione.* L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato. *Categorie particolari di pazienti. Popolazione pediatrica* - Nei pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1). *Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP. *Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP. *Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg). *Sesso* - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo. *Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici. *Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio cloruro. Acqua per preparazioni iniettabili. Acido cloridrico. Sodio idrossido. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico. Arixtra 7,5 mg/0,6 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe: • siringa con pistone di colore rosso magenta e con un sistema di sicurezza automatico. • siringa con pistone rosso magenta e un sistema di sicurezza manuale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione. Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo. Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Aspen Pharma Trading Limited. 3016 Lake Drive Citywest Business Campus. Dublin 24. Irlanda. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/02/206/012-014, 019. EU/1/02/206/029. EU/1/02/206/030. EU/1/02/206/034. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 15 Settembre 2016.

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

Arixtra 10 siringhe preriempite 7,5 mg/0,6 ml - Prezzo al pubblico* € 207,01 - Prezzo in Distribuzione Per Conto* € 38,00 - Prescrivibile SSN - Classe A**

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente

** Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Arixtra 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di fondaparinux sodico in 0,8 ml di soluzione iniettabile. Eccipienti con effetti noti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile. La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia.* La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥50, ≤100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo <50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo >100 kg, la dose raccomandata è 10 mg. Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata. *Categorie particolari di pazienti. Pazienti anziani* - Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4). *Insufficienza renale* - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (>100 kg) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4). Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30ml/min) (vedere paragrafo 4.3). *Insufficienza epatica* - Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela poiché non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). *Popolazione pediatrica* - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). *Modo di somministrazione.* Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità nota al principio attivo fondaparinux o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 - sanguinamenti in atto, clinicamente significativi - endocardite batterica acuta - grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare. L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali. *Emorragie.* Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disordini emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica <50.000/mm^3), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito. Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (<3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica. Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfinpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio. *Anestesia spinale/epidurale.* Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico. *Pazienti anziani.* La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età <65 anni, 65-75 e >75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2). *Basso peso corporeo.* L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo <50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2). *Insufficienza renale.* Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. È noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0%, (34/1132) 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (>100 kg) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2). *Insufficienza epatica grave.* L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2). *Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.* Fondaparinux deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT). L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale. Fondaparinux non si lega al fattore 4 della coagulazione e non ha reazione crociata con il plasma di pazienti con HIT di Tipo II. Tuttavia, sono state ricevute rare segnalazioni spontanee di HIT in pazienti trattati con fondaparinux. A tutt'oggi non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con fondaparinux e l'insorgenza della HIT. *Allergia al lattice.* Il copri-ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secco che può provocare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin. Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento.** *Gravidanza.* Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. *Allattamento al seno.* Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto

nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile. *Fertilità.* Non ci sono dati disponibili sull'effetto di fondaparinux sulla fertilità umana. Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse gravi più comunemente riportate con fondaparinux sono complicanze emorragiche (in vari siti che includono rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali) ed anemia. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune: ≥1/10; comune: ≥1/100, <1/10; non comune: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000) secondo la classificazione per sistemi ed organi in ordine decrescente di gravità.

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

[1] Reazioni avverse isolate non sono state considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.
[2] Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc.

Nel corso del periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati rari casi di gastrite, stipsi, diarrea e bilirubinemia. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux. Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici. Codice ATC: B01AX05. *Effetti farmacodinamici.* Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine. Alle dosi usate per il trattamento fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Tuttavia, sono state ricevute solo rare segnalazioni di prolungamento dell'aPTT. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin. Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina. *Studi clinici.* Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4.874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III. **Trattamento della Trombosi Venosa Profonda.** In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90±7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2-3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente). Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina. **Trattamento dell'Embolia Polmonare.** Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test stumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dose terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5-2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90±7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2-3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente). Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazio-

nata. **Studio pilota di dose-finding e di farmacocinetica di fondaparinux nei bambini con trombosi venosa profonda.** In uno studio in aperto, è stato somministrato fondaparinux a 24 pazienti pediatrici (n=10, età compresa tra 1 e ≤5 anni di peso compreso tra 8 e 20 kg; n=7, età compresa tra 6 e ≤12 anni di peso compreso tra 17 e 47 kg e n=7, età compresa tra 13 e ≤18 anni di peso compreso tra 47 e 130 kg) con diagnosi di trombosi venosa al momento dell'ingresso nello studio. La maggioranza dei pazienti era di origine Ispanica (67%) e 58% erano maschi. Fondaparinux è stato somministrato ad una dose iniziale di 0,1 mg/kg per via sottocutanea una volta al giorno e il dosaggio è stato aggiustato per raggiungere il picco della concentrazione di fondaparinux sodico da 0,5 a 1 mg/l dopo 4 ore. La durata media del trattamento in questo studio è stata di 3,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (88%) ha ottenuto le concentrazioni prefissate di fondaparinux 4 ore dopo la prima dose di fondaparinux. Due pazienti hanno riportato sanguinamenti durante lo studio. Uno di loro ha avuto un'encefalopatia ipertensiva accompagnata da sanguinamento intracranico al 5° giorno di terapia; ciò ha comportato l'interruzione del trattamento con fondaparinux. Un sanguinamento minore è stato riportato in un altro paziente al 5° giorno di terapia, che ha comportato l'interruzione temporanea di fondaparinux. Non è possibile trarre alcuna conclusione relativamente all'efficacia clinica in questo studio non controllato. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono stati appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg). *Assorbimento*. Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media=0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione. Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte. La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%). Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo <50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥50 kg, ≤100 kg) o 10 mg (peso corporeo >100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/l) e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/l). *Distribuzione*. Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4). Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci dovuta a spiazzamento dal legame con le proteine. *Biotrasformazione*. Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi. Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP. *Eliminazione*. L'emivita di eliminazione ($t_{½}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato. *Categorie particolari di pazienti: Popolazione pediatrica* - Nei pazienti pediatrici sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1). *Pazienti anziani* - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP. *Insufficienza renale* - Confrontata con pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP. *Peso corporeo* - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg). *Sesso* - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo. *Razza* - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici. *Insufficienza epatica* - A seguito di una singola dose per via sottocutanea di fondaparinux in soggetti con insufficienza epatica moderata (Categoria B dell'indice Child-Pugh), la C_{max} totale (e cioè, sia legata che libera) e l'AUC erano diminuite del 22% e del 39%, rispettivamente, in confronto con soggetti con funzionalità epatica normale. Le minori concentrazioni plasmatiche di fondaparinux sono state attribuite alla riduzione del legame con l'ATIII, a sua volta dipendente dalle minori concentrazioni plasmatiche di ATIII in soggetti con insufficienza epatica che, quindi, ha come risultato un incremento nella clearance renale di fondaparinux. In conseguenza di ciò, ci si attende che le concentrazioni libere di fondaparinux rimangano invariate in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato e, pertanto, in base alla farmacocinetica non è necessario alcun aggiustamento della dose. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio cloruro. Acqua per preparazioni iniettabili. Acido cloridrico. Sodio idrossido. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico. Arixtra 10 mg/0,8 ml è disponibile in confezioni da 2, 7,10 e 20 siringhe preriempite. Ci sono due tipi di siringhe: • siringa con pistone di colore viola e con un sistema di sicurezza automatico • siringa con pistone viola e con un sistema di sicurezza manuale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione.** L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione. Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo. Le siringhe preriempite di Arixtra sono state disegnate con un sistema di protezione dell'ago allo scopo di prevenire le punture accidentali da ago in seguito all'iniezione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale è soltanto per uso singolo. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Aspen Pharma Trading Limited. 3016 Lake Drive Citywest Business Campus. Dublin 24. Irlanda. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/02/206/015-017, 020. EU/1/02/206/031. EU/1/02/206/032. EU/1/02/206/035. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 15 Settembre 2016.

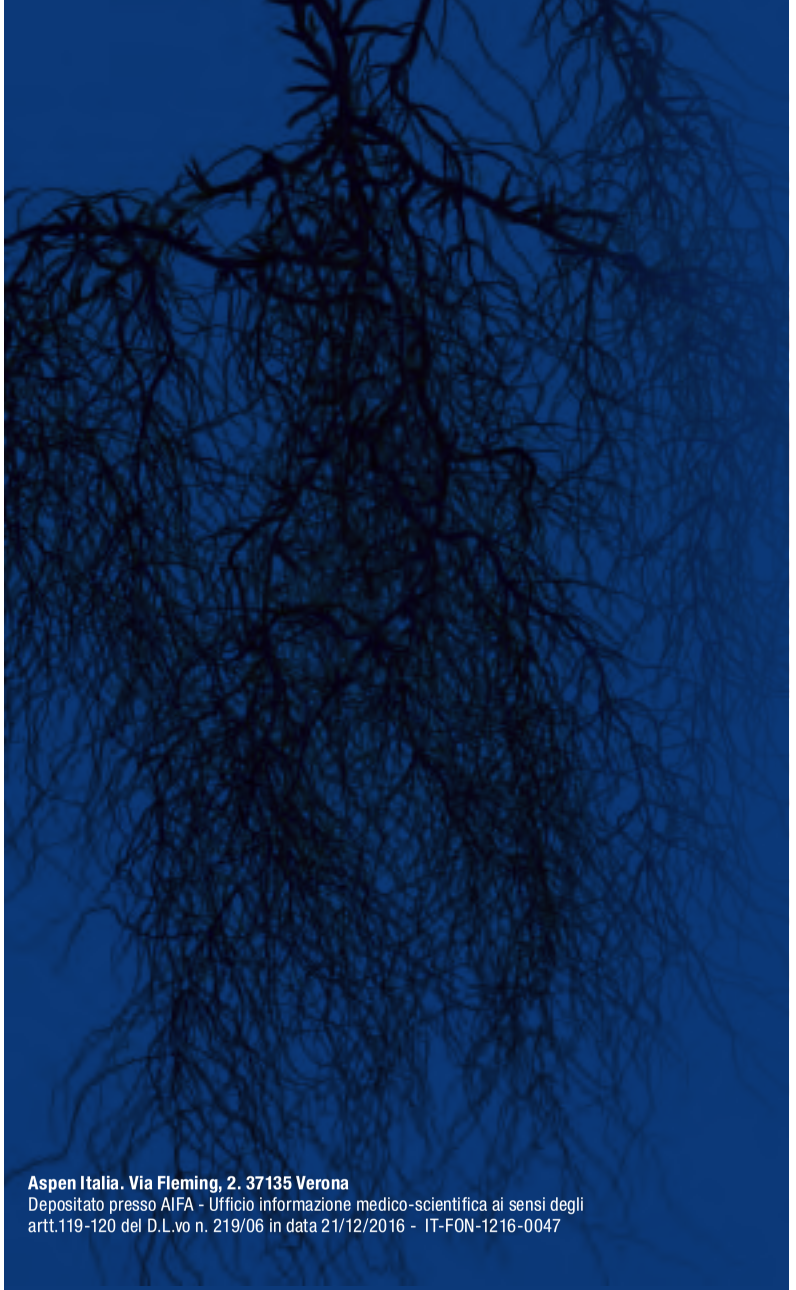
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Arixtra 10 siringhe preriempite 10 mg/0,8 ml - Prezzo al pubblico* € 207,01 - Prezzo in Distribuzione Per Conto* € 38,00 - Prescrivibile SSN - Classe A**

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente

** Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica

aspen
ITALIA



Aspen Italia. Via Fleming, 2. 37135 Verona
Depositato presso AIFA - Ufficio informazione medico-scientifica ai sensi degli artt.119-120 del D.L.vo n. 219/06 in data 21/12/2016 - IT-FON-1216-0047

Per informazioni complete relative alla prescrizione dei medicinali, si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco