



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FONDAPARINUX SODICO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA, INTRAVENOSO (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antitrombóticos.

**Código ATC:** B01AX05.

### 3.1. Farmacodinamia

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

A la dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta los test plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100%). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub> media = 0,34 mg/L) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C<sub>máx</sub> se alcanzan 25 minutos tras la administración. En sujetos sanos de edad avanzada, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Tras la administración subcutánea de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos en el estado estacionario después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C<sub>máx</sub> y la AUC.

La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C<sub>máx</sub> (mg/L) -





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

0,39 (31%),  $T_{\text{máx}}$  (h) - 2,8 (18%) y  $C_{\text{mín}}$  (mg/L) - 0,14 (56%). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son:  $C_{\text{máx}}$  (mg/L) - 0,50 (32 %),  $C_{\text{mín}}$  (mg/L) - 0,19 (58%).

### **Distribución.**

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

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

### **Biotransformación**

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos. Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) in vitro. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos in vivo por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

### **Eliminación**

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios sanos de edad avanzada. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

Tras una administración subcutánea única de fondaparinux a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Categoría B Child-Pugh), la  $C_{\text{max}}$  y el AUC totales (unido y sin unir) disminuyeron en un 22% y un 39%, respectivamente, comparado con sujetos que tenían una función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas más bajas de fondaparinux se atribuyeron a una disminución en la unión de fondaparinux a ATIII a consecuencia de la disminución de las concentraciones plasmáticas de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, y que por tanto produjo un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux. Por tanto, se prevé que las concentraciones de





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux.

La farmacocinética de fondaparinux no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes pediátricos

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales no son suficientes en lo que se refiere a efectos sobre la toxicidad reproductiva, debido a lo limitado de la exposición.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica.

Tratamiento del síndrome coronario agudo (ACS).

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

#### Tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica

Dosis inicial: 2,5 mg /día vía subcutánea. Continuar hasta el día 9 del postoperatorio.

#### Síndrome coronario agudo (ACS)

Dosis inicial: Primer día: 2,5 mg IV seguido a partir del 2do día de 2,5 mg subcutáneo/día por 8 días o hasta el egreso del paciente.

### **5.2. Dosis máxima**

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

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

#### **Insuficiencia hepática**

Prevención de TEV: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

#### **Edad pediátrica (≤ 18 años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de flunarizina en pacientes pediátricos.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

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

Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con Síndrome Coronario Agudo)

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una mini-bolsa de volumen pequeño (25 ó 50 ml) de suero salino 0,9%.

No eliminar la burbuja de aire de la jeringa precargada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (≥1/10)





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal

### **Infecciones e infestaciones**

Raras: Infección de la herida postoperatoria.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Hemorragia postoperatoria, anemia

Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide).

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Raras: Hipopotasemia.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Raras: Ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, cefalea, confusión.

### **Trastornos vasculares**

Raras: Hipotensión.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Raras: Disnea, tos.

### **Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: Náusea, vómito.

Raras: Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea.

### **Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal.

Raras: Bilirrubinemia





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Exantema, prurito.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida.

Raras: Dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope.

### En pacientes no quirúrgicos inmovilizados

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival).

Poco frecuentes: Anemia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide).

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Disnea.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Exantema, prurito.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Dolor torácico.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Debe evitarse el uso concomitante con sustancias que incrementan el riesgo de hemorragia (agentes fibrinolíticos antagonistas de los receptores GP, heparinas, heparinoides, heparinas de bajo peso molecular, antiagregantes plaquetarios-AINES).







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux.

Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo, número de plaquetas  $< 50.000/mm^3$ ), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la prevención de ETV

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina o clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de trombosis venosa superficial

Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural o punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente.

El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Edad avanzada ( $\geq 65$  años)

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y, por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux.

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Este producto sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Pacientes con bajo peso corporal, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática grave.

Durante el tratamiento debe realizarse un control estricto de plaquetas.

### 8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

### 8.3. Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata, pero se desconoce si se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Fertilidad

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

### 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Endocarditis bacteriana aguda.

Hemorragia significativa y clínicamente activa.

Insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 10. SOBREDOSIS







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 10.1. Signos y síntomas

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia.

### 10.2. Tratamiento

No existe antídoto conocido para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea. Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2022

