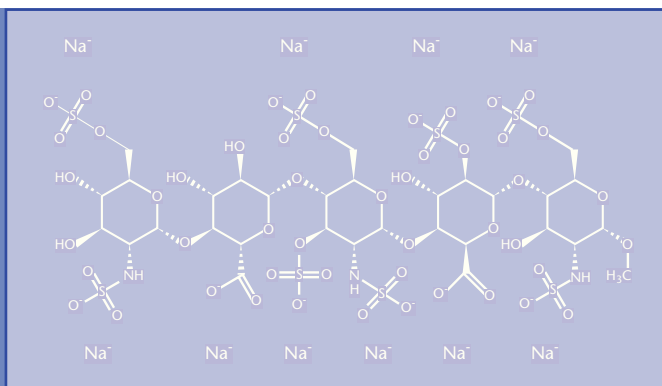


Fondaparinux sódico

Prevención de los episodios tromboembólicos venosos

Fondaparinux sódico es un nuevo fármaco indicado en la prevención de episodios tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes expuestos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. También está indicado en la prevención de ETV en pacientes expuestos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, como pacientes expuestos a cirugía abdominal por cáncer o pacientes no quirúrgicos inmovilizados, considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca o alteraciones respiratorias agudas o alteraciones inflamatorias o infecciosas.



La enfermedad por ETV en cualquiera de sus formas, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, es un proceso caracterizado por la coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis), con las consecuencias resultantes del desplazamiento y fijación en el pulmón de la totalidad o de un fragmento del coágulo (embolia). Se trata de un problema sanitario de primer orden. La incidencia en España es de 600.000 casos anuales de trombosis venosa, que causa un importante número de bajas laborales como consecuencia de las secuelas relacionadas con la trombosis. No debe confundirse con la presencia de varices, que consisten en dilataciones venosas, en las que no siempre hay un trombo que obstruye la luz de la vena. La localización típica de las trombosis venosas son las venas de la pantorrilla y del muslo.

Hay factores de riesgo adquiridos que predisponen a la aparición de ETV. Los más importantes son la edad avanzada, las intervenciones de cirugía mayor, los pacientes con inmovilizaciones prolongadas, como en caso de infarto cerebral o insuficiencia cardíaca, las enfermedades inflamatorias del intestino, el embarazo y puerperio, las neoplasias y los anticonceptivos orales. Además, hay factores de riesgo congénitos que conllevan una tendencia genéticamente determinada para presentar ETV. Los más frecuentes se conocen como resistencia a la proteína C (factor V Leiden) y mutación de la protrombina, que pueden afectar a varios miembros de una misma familia.

Tratamiento

La detección temprana y la prevención son fundamentales para disminuir las secuelas que puede producir a medio y largo plazo la ETV. Es preciso prevenir los factores de riesgo, especialmente en pacientes cardíacos, postoperados, neoplásicos, infectados, etc. Las medidas preventivas son de movilidad física y tratamiento farmacológico. Entre las primeras serán beneficiosas todas las medidas que favorezcan el retorno venoso, como elevar los pies de la cama, la movilización temprana y la utilización de los distintos modelos de vendajes, compresión neumática y medias elásticas, con el fin de aumentar el flujo de las venas profundas de las piernas. Las medidas farmacológicas están indicadas principalmente en pacientes con riesgo elevado para ETV. Se han empleado numerosas sustancias como aspirina, heparina y otros anticoagulantes, así como la administración por vía subcutánea de un preparado de heparina de bajo peso molecular. Entre las

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Nombre comercial	Presentación	Laboratorio	CN
Arixtra	GSK	2,5 mg 10 jeringas solución inyectable 0,5 ml	897983.7
Arixtra	GSK	5 mg 10 jeringas solución inyectable 0,4 ml	650591.5
Arixtra	GSK	7,5 mg 10 jeringas solución inyectable 0,6 ml	650592.2
Arixtra	GSK	10 mg 10 jeringas solución inyectable 0,8 ml	650593.9

nuevas sustancias, el pentasacárido y el ximelagatrán (inhibidor de la trombina) pueden ser, a corto plazo, una alternativa a las heparinas de bajo peso molecular, en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

Fondaparinux es el nuevo fármaco indicado en el tratamiento de ETV en pacientes de riesgo.

Mecanismo de acción

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 aproximadamente 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 tiene efectos en las plaquetas.

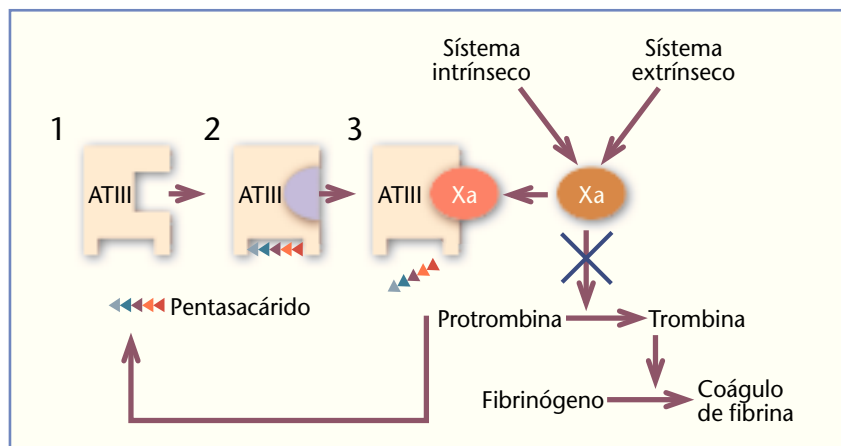
En dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta a los tests plasmáticos de coagulación rutinarios, como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP)/razón internacional normalizada (INR), ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica.

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

Farmacocinética

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de fondaparinux cuantificadas vía actividad antifactor

Mecanismo del pentasacárido en la cascada de coagulación sanguínea



Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa, ya que los estándares internacionales de heparina (HBPM) no son apropiados para este uso. Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos.

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 jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$ media = 0,34 mg/l) se obtiene a las 2 h de la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de $C_{\max}$ se alcanzan 25 min tras la administración.

En ancianos sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada

subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los valores plasmáticos del *steady state* después de 3-4 días, con un incremento de 1,3 veces en la $C_{\max}$ y la AUC.

La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado de equilibrio de fondaparinux en pacientes expuestos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: $C_{\max}$ (mg/l) = 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) = 2,8 (18%) y $C_{\min}$ (mg/l) = 0,14 (56%). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una edad avanzada, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado de equilibrio son: $C_{\max}$ (mg/l) = 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) = 0,19 (58%).

TABLA 1. OTRAS REACCIONES ADVERSAS DE FONDAPARINUX

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en los eritrocitos: anemia, alteraciones plaquetarias, hemorrágicas y de la coagulación • Hemorragia (gastrointestinal, hematuria, epistaxis, hemoptisis, hemorragia uterovaginal, hemartrosis, ocular, púrpura, contusiones) • Trombocitemia • Otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia • Trastornos del sistema nervioso central y periférico • Dolor de cabeza | <ul style="list-style-type: none"> • Vértigo y mareos • Trastornos gastrointestinales: náuseas y vómitos • Trastornos hepatobiliares: función hepática alterada • Trastornos de la piel: sarpullido eritematoso y reacciones en el lugar de la inyección • Trastornos generales del organismo: dolor y edema • Reacción alérgica • Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento del nitrógeno no protéico |
|---|---|

Fondaparinux y grupos de poblaciones especiales

Niños

No se ha estudiado fondaparinux en esta población.

Ancianos

La función renal puede disminuir con la edad, por lo que la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes expuestos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2-1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min). Por debajo de 30 ml/min, el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 h en pacientes con insuficiencia renal.

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7-11 l). Fondaparinux se une *in vitro*, elevadamente y específicamente, a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6-97% en un intervalo de concentración de 0,5-2 mg/l).

Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluido el factor 4 plaquetario (FP4).

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

El metabolismo de fondaparinux no se ha estudiado completamente, pero no hay evidencia de formación de metabolitos activos.

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

Reacciones adversas

La seguridad de fondaparinux se ha evaluado en 2.517 pacientes tratados para ETV y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado, además de las referenciadas en la tabla 1. ■

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 g contienen: oleoresina de cápsico (expresada en Capsaicina) 0,025 g. (1 g de crema contiene: 0,00025 g de capsaicina). **Excipientes** (miristato de isopropilo, ácido esteárico, propilenglicol, monomiristato de glicerina, dietanolamina cetil fosfato, alcohol cetílico, alcohol bencílico, diazolidinilurea, p-hidroxibenzoato de metilo sódico, p-hidroxibenzoato de propilo, agua purificada) c.s. **FORMA FARMACÉUTICA** CAPSIDOL se presenta en forma de crema. **DATOS CLÍNICOS**

Indicaciones terapéuticas. Alivio sintomático de dolores musculares o articulares localizados. **Posología y forma de administración:** Aplicar una fina capa de producto sobre la zona afectada, extendiéndola suavemente. Repetir la aplicación 3 ó 4 veces cada día. Conviene lavarse las manos con agua fría y jabón inmediatamente después de cada aplicación, así como evitar el contacto del producto con ojos y mucosas. **Contraindicaciones.** Esta especialidad es de uso exclusivamente tópico, y debe evitarse su aplicación sobre la piel irritada, quemada o herida, así como sobre ojos y mucosas. Antecedentes de alergia a sus componentes. No utilizar en niños menores de 2 años. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este preparado es de exclusivo uso externo. Si los dolores persisten más de 7 días o empeoran, o se produce irritación o enrojecimiento, consultar al médico. No aplicar calor ni vendajes apretados. No utilizar de forma prolongada ni en áreas extensas. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las posibles interacciones de esta especialidad con otros medicamentos tópicos, no son conocidas. **Embarazo y lactancia.** No se han descrito alteraciones en estos supuestos. La cantidad teórica de capsaicina que puede recibir el lactante por la leche materna no es significativa y no implica riesgo, considerando su atoxicidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** El empleo de CAPSIDOL no altera la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Efectos indeseables.** El principal efecto indeseable descrito es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación del producto. Esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada. En algunas personas, reacciones alérgicas (quemazón o picor). En este caso suspender el tratamiento. **Sobredosificación.** La intoxicación aguda es prácticamente imposible con el uso adecuado de la especialidad. En caso de ingestión accidental o contacto con los ojos, se recomienda acudir a un centro médico indicando la cantidad ingerida. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Propiedades farmacodinámicas. Aunque el mecanismo de acción preciso de la capsaicina no está aún perfectamente elucidado, la evidencia actual sugiere que su efecto farmacológico está basado en una depleción de la sustancia P, y en la prevención de su reacumulación en las neuronas sensitivas periféricas, lo que induce una reducción de la sensibilidad al dolor en la piel y las articulaciones. **DATOS FARMACÉUTICOS**

Instrucciones de uso y manipulación. No requiere instrucciones especiales de uso y manipulación. **Presentación y PVP** Tubo con 30 g de crema. PVP IVA, 11,21,- € Tubo con 60 g de crema. PVP IVA 15,97,- € Sin receta médica. Especialidad publicitaria. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Fecha de Revisión de la Ficha Técnica: Enero 1995.