

# INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

## FONDAPARINUX SÓDICO

### 1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

*Persona que lo solicita:* Julián Ruiz-Moyano Balmaseda

*Servicio que lo solicita:* Anestesia de traumatología

*Principio activo solicitado:* Fondaparinux sódico

*Forma farmacéutica solicitada:* Solución inyectable, jeringa precargada

*Indicación para la que se solicita:* Fractura de cadera, prótesis de cadera y cirugía mayor de rodilla

*Laboratorio:* Glaxo Smithkline

*Vía de administración:* Inyección subcutánea

### 2. INDICACIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

#### **Identificación del fármaco**<sup>1</sup>

Nombre comercial: Arixtra<sup>®</sup>

Fabricante: Glaxo Smithkline

#### Presentaciones:<sup>1</sup>

Arixtra<sup>®</sup> 2,5 mg/0,5 ml Inyección subcutánea C.N. 8979837

#### **-Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética**<sup>1,2</sup>

Grupo terapéutico: B01AX. ANTITROMBÓTICOS. Otros.

Grupo anatómico: (B) SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

#### Descripción farmacológica:

Fondaparinux sódico es un agente antitrombótico sintético relacionado con la heparina, que actúa inhibiendo selectivamente al factor Xa de la cascada de coagulación.

Su actividad antitrombótica proviene de la activación selectiva de la antitrombina III (AT III), potenciando hasta 300 veces el proceso natural de neutralización del Factor Xa.

La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Carece de efectos directos sobre la trombina y sobre la agregación plaquetaria. Fondaparinux no ha sido relacionado con la aparición de trombocitopenia inducida por anticuerpos.

### Farmacocinética:

#### Absorción:

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100%). Tras una única inyección subcutánea de 2,5 mg de Arixtra<sup>®</sup> a sujetos jóvenes sanos, la concentración máxima ( $C_{max}$ ) se obtiene al cabo de 2 horas. Con una dosis diaria, el estado estacionario se alcanza a los 3-4 días.

#### Distribución:

Su volumen de distribución es limitado (de 7 a 11 litros). Dado que no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la AT III, no se espera interacción alguna con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas.

#### Metabolismo:

Fondaparinux no inhibe *in vitro* los citocromos, por lo que no es de esperar que Arixtra<sup>®</sup> interactúe *in vivo* con otros medicamentos por inhibición del metabolismo mediado por estas enzimas.

#### Excreción/Eliminación:

La semivida de eliminación es de unas 17h en voluntarios jóvenes sanos y unas 21h en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta inalterado por vía renal en un 64 a 77%.

La farmacocinética de fondaparinux es bastante lineal, lo que significa una mínima variabilidad inter e intraindividual y una buena predictibilidad de la dosis.

### Posología:

La dosis recomendada de Arixtra<sup>®</sup> para la artroplasia de rodilla y profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) postoperatoria, reparación o implantación de prótesis de cadera es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea. La dosis inicial debe administrarse 6h después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de tromboembolismo venoso continúa tras los 9 días de la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso prolongado de fondaparinux hasta 24 días adicionales.

La dosis de fondaparinux en otras indicaciones, tales como el tratamiento de la TVP o la embolia pulmonar profunda es:

Peso corporal (kg)	Dosis (mg)	Vía	Duración (días)
<50	5	subcutánea	5-9
50-100	7,5	subcutánea	5-9
>100	10	subcutánea	5-9

### Situaciones especiales:

El periodo de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de Arixtra<sup>®</sup> debe respetarse estrictamente en pacientes  $\geq 75$  años, y/o con peso corporal  $< 50$  kg y/o con aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml/min. La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica; sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia.

*-Insuficiencia renal:*

Niveles de aclaramiento de creatinina	Dosis recomendada de Arixtra®
<20 ml/min	No administrar
20-30 ml/min	1,5 mg
30-50 ml/min	1,5 mg (profilaxis corto plazo) 1,5-2,5 mg (profilaxis largo plazo)

En pacientes con un aclaramiento <50 ml/min, existe mayor riesgo de sangrado.

*-Insuficiencia hepática:*

No es necesario ajustar la dosis. Cuando la insuficiencia es grave, debe usarse con precaución debido al déficit de factores de coagulación que comporta un mayor riesgo de hemorragias.

*-Población pediátrica:*

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de fondaparinux en pacientes menores de 17 años.

*-Aumento del riesgo de sangrado:*

En pacientes ancianos aumenta el riesgo de sangrado; además, al disminuir la función renal, aumenta la exposición a fondaparinux. Ajustar la dosis según la función renal del paciente.

También aumenta el riesgo de sangrado en pacientes con un peso <50 Kg ya que disminuye la eliminación del fármaco.

En pacientes con trombocitopenia, es aconsejable un control plaquetario basal y otro al final del tratamiento. Cuando la trombocitopenia está inducida por heparina tipo II, no se recomienda la administración de Arixtra®.

**-Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica<sup>1,2,3</sup>**

Aspectos clínicos:

En la trombosis, se ponen marcha los mecanismos de la hemostasia ante estímulos no fisiológicos, provocando la obstrucción conjuntiva de un vaso sanguíneo.

En la *trombosis venosa*, el trombo se forma en las venas, en la red profunda de la extremidad inferior. Estos trombos tienen escasa fijación en la pared venosa, acabando en el árbol venoso pulmonar.

La causa más frecuente de una trombosis venosa profunda en un medio hospitalario es la cirugía, existiendo más riesgo en las largas estancias hospitalarias (la inmovilidad aumenta la posibilidad de formación de trombos).

Indicaciones:

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Contraindicaciones:

-Hipersensibilidad conocida a fondaparinux o a alguno de los excipientes

- Hemorragia significativa, clínicamente activa
- Endocarditis bacteriana aguda
- Insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min

Precauciones:

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

-Hemorragia:

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con alto riesgo hemorrágico, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (nº de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>), patología gastrointestinal ulcerosa activa, hemorragia intracraneal reciente, cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica y en grupos especiales de pacientes (ver *situaciones especiales*)

-Anestesia raquídea/epidural:

Si se administra fondaparinux, no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente.

- Ancianos
- Bajo peso corporal
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Trombocitopenia

### 3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia: <sup>2,3</sup>

Hay cinco estudios multicéntricos, comparativos, randomizados, doble ciego que han sido publicados.

1er autor	Referencia bibliográfica
Turpie AGG <sup>5</sup>	Turpie AGG et al. <b>A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement.</b> N Engl J Med 2001; <b>344</b> :619-625
Eriksson BI <sup>6</sup>	Eriksson BI et al. <b>Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery.</b> N Engl J Med 2001; <b>345</b> :1298-1304
Turpie AGG <sup>7</sup>	Turpie AGG et al. <b>Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double blind trial.</b> Lancet 2002; <b>359</b> :1721-1726
Lasser MR <sup>8</sup>	Lasser MR et al. <b>Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double blind comparison.</b> Lancet 2002; <b>359</b> :1715-1720

Continúa...

<b>1er autor</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
Bauer KA <sup>9</sup>	Bauer KA et al. <b>Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery.</b> N Engl J Med 2001; <b>345</b> :1305-1310

Los resultados se resumen en la tabla del anexo I (Tabla 1).

Los 5 estudios investigan la eficacia y la seguridad del fondaparinux en la prevención del tromboembolismo venoso, haciendo un seguimiento de pacientes sometidos a cirugía mayor de las extremidades inferiores. En cuatro estudios de fase III<sup>5,6,7,8</sup> los pacientes reciben enoxaparina según los tratamientos recomendados en EEUU (Tabla 1).

*-Estudios de fase III:*

La información de la prescripción de fondaparinux en EEUU señala que el tiempo de administración de la primera dosis podría haber tenido una influencia en las diferencias en la eficacia y la seguridad entre la enoxaparina y el fondaparinux en los estudios de fase III. Por ejemplo, más del 85% de los pacientes con fondaparinux de los cuatro estudios, recibieron la primera dosis a las 4-8 horas tras la operación, pero la dosis preoperatorio de enoxaparina no siempre fue administrada en dos estudios cuyos esquemas de tratamiento la incorporaban. En el 74% de los pacientes de uno de los estudios, la 1ª dosis de enoxaparina se dio como media a las 18 horas tras la operación, en vez de 12 horas antes, como estaba planteado. De acuerdo con algunos estudios, la dosis preoperatoria de enoxaparina se suprimió en los que la operación se realizó poco después del ingreso, con anestesia local (según la recomendación de las autoridades europeas). En el otro estudio que utilizó enoxaparina preoperatoria, ésta se administró 12 horas antes de la cirugía en el 78% de los pacientes.

Análisis sobre la incidencia de sangrado con fondaparinux, indicaron que ésta se reduce cuando el tratamiento con el fármaco se inicia a las 6 ó más horas después del cierre de la herida. (3% si se inicia antes de las 6 horas y 1,8% si se inicia a las 6 horas o más)

<b>Tratamiento</b>	<b>TVP</b>	<b>Incidencia de sangrado</b>
fondaparinux	6,8%	2,7%
enoxaparina	13,7%	1,7%

La incidencia de trombocitopenia fue similar en los dos grupos.

Dos de los estudios concluyen que el fondaparinux es más efectivo que la enoxaparina reduciendo el riesgo de tromboembolismo venoso tras la cirugía de fractura de cadera, pero esta diferencia en la incidencia es estadísticamente significativa sólo en uno de ellos (reducción de riesgo de TEV con fondaparinux en relación con enoxaparina es del 26,3%).

No hay diferencias significativas en términos del riesgo de sangrado.

**Estudio de eficacia (incidencia entre asintomática/sintomática TVP y/o embolia pulmonar)**

<b>Estudio</b>	<b>FONDAPARINUX</b>	<b>ENOXAPARINA</b>
EPHESUS, THR	37/908 (4,1%)	85/919 (9,2%)
PENTATLON 2000, THR	48/787 (6,1%)	66/797 (8,3%)
PENTHIFRA, HFS	52/626 (8,3%)	119/624 (19,1%)
PENTAMAKS, MKS	45/361 (12,5%)	101/363 (27,8%)

*-Estudio de fase II:*

Con fondaparinux, se ha visto una reducción de la incidencia de TVP dependiente de la dosis (0,75 mg, 1,5 mg y 3,0 mg/día). Comparándolo con la enoxaparina, la reducción del riesgo con Arixtra® fue del 82% en el grupo de dosis de 3,0 mg (p= 0,01) y 29% en el de 1,5 mg (p= 0,51). La incidencia de sangrado no fue significativamente diferente entre la enoxaparina y el fondaparinux, a la dosis de 3 mg.

## 4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad: <sup>1,2</sup>

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en 3595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días, y en 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana.

Las reacciones adversas notificadas por el investigador, relacionadas con fondaparinux se agrupan según su frecuencia, clasificadas junto con órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico.

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas
Alteraciones en los eritrocitos	Frecuentes ( $\geq 1\% < 10\%$ ): Anemia
Alteraciones plaquetarias, hemorrágicas y de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (en la zona quirúrgica, gastrointestinal, hematuria, pulmonar, hematoma) Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$ ): trombocitopenia
Trastornos del SNC y SNP	Poco frecuentes: vértigo, mareos, dolor de cabeza
Trastornos cardiovasculares en general	Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: alteración de los test de función hepática
Trastornos de la piel y los anexos	Poco frecuentes: rash eritematoso, rash, prurito, reacciones en el lugar de la inyección
Trastornos generales del organismo	Frecuente: edema Poco frecuentes: fiebre, edema periférico, exudado de la herida Escasas ( $\geq 0,01\% < 0,1\%$ ): reacción alérgica

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intercerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

Interacciones: <sup>1</sup>

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado, aumentan el riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales (warfarina), inhibidores plaquetarios (ácido acetil salicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux (la dosis de Arixtra® en los estudios de interacción fue superior a la recomendada para la indicación actual del producto).

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

#### Estudios de seguridad: <sup>4</sup>

Los estudios de eficacia anteriormente mencionados, también evalúan la seguridad del fondaparinux en la cirugía mayor ortopédica de miembros inferiores. De ellos se deduce, comparándolo con la enoxaparina, que hay mayor incidencia, pero no estadísticamente significativa, de sangrado en el grupo tratado con fondaparinux.

Esta incidencia de sangrado es inversamente proporcional a la función renal (más riesgo a menor función renal) y al peso corporal. Además, tiende a aumentar con la edad del paciente.

#### **Nº de muertes desde el día 11 de tratamiento**

<b>Estudios</b>	<b>Fondaparinux</b>	<b>Enoxaparina</b>
Preoperatorios randomizados (PENTHIFRA, EPHEBUS)	11/1971	18/2051
Postoperatorios randomizados (PENTATHLON, PENTAMAKS)	4/1645	3/1906
Muertes debidas a sangrado (todos los estudios)	0	1
Muertes debidas a embolia pulmonar (todos los estudios)	2	3

#### **Nº de muertes desde el día 49 de tratamiento**

<b>Estudios</b>	<b>Fonaparinux</b>	<b>Enoxaparina</b>
Preoperatorios randomizados (PENTHIFRA, EPHEBUS)	40/1971	46/2051
Postoperatorios randomizados (PENTATHLON, PENTAMAKS)	8/1645	7/1906
Muertes debidas a sangrado (todos los estudios)	0	2
Muertes debidas a embolia pulmonar (todos los estudios)	11	11

Aparte de las muertes debidas al sangrado grave o a la embolia pulmonar, no se sospecha que el resto de muertes estén asociadas al tratamiento; el PENTHIFRA es el estudio preoperatorio con mayores resultados de mortalidad, incluyendo ancianos y enfermos.

No se dispone de un antídoto específico para fondaparinux, aunque se ha considerado el empleo agentes hemostáticos inespecíficos como el concentrado de complejo protrombínico y el factor VII recombinante activado (rFVIIa) en situaciones de sangrado que hacían peligrar la vida de los pacientes. Un estudio en voluntarios sanos demostró que la administración de rFVIIa normalizaba los tiempos de coagulación y la producción de trombina durante el tratamiento con fondaparinux. <sup>10</sup>

## 5. COSTE

Estudios farmacoeconómicos publicados:

1 <sup>er</sup> Autor	Cita Bibliográfica
Dranitsaris G. <sup>11</sup>	G. Dranitsaris, SR. Kahn, C. Stumpo, TW Paton, J. Martineau, R. Smith, JS. Ginsberg, Fondaparinux Canadian Health Economic Study investigators. <b>Pharmacoeconomic análisis of fondaparinux versus enoxaparín for the prevention of thromboembolic events in orthopedic surgery patients.</b> Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4(5):325-33. (abstract)
Davidson et al. <sup>12</sup>	Bruce L. Davidson, Sean D. Sullivan, Susan R. Kahn, Lars Borris, Patrick Bossuyt and Gary Raskob. <b>The Economics of Venous Thromboembolism Prophylaxis: A Primer for Clinicians.</b> Chest 2003;124;393-396
Lobo BL. <sup>13</sup>	Lobo BL. <b>Pharmacoeconomic considerations.</b> Am J Syst Pharm . 2003 Nov 15;60(22 Supl 7):S11-4

Los resultados de un estudio realizado en Canadá predicen que la profilaxis con fondaparinux puede evitar 16 casos de TVP por cada 1000 pacientes en los primeros 90 días, con un ahorro de 55 dólares canadienses por paciente en cirugía mayor de cadera o de rodilla.<sup>11</sup>

En otro estudio farmacoeconómico llevado a cabo en EE.UU., se comparó la costo-efectividad de un régimen de 7 días de fondaparinux (2,5 mg una vez al día) y enoxaparina (30 mg 2 veces al día). En el análisis basado en el estudio, se estimó que fondaparinux prevenía 15,1 eventos tromboembólicos por cada 1000 pacientes en tres meses comparado con enoxaparina y se conseguían ahorros al mes, a los tres meses y a los cinco años tras el alta. En el análisis de efectividad, fondaparinux se estimó que prevenía 17,7 eventos tromboembólicos por cada 1000 pacientes en tres meses comparado con enoxaparina, logrando ahorro al alta, al mes, a los tres meses y a los cinco años tras el alta. De estos análisis se deduce que fondaparinux es costoefectivo en la profilaxis de la trombosis venosa tras la cirugía ortopédica.<sup>13</sup>

Evaluación económica:

Presentación	PVL medio(€/envase)	PVL medio(€/unidad)
Clexane <sup>®</sup> 20 mg jer.	66,67	1,33
Clexane <sup>®</sup> 40 mg jer.	131,01	2,62
Clexane <sup>®</sup> 60 mg jer.	44,85	4,49
Clexane <sup>®</sup> 80 mg jer.	54,83	5,48
Clexane <sup>®</sup> 100 mg jer.	62,50	6,25

Presentación	PVL medio(€/envase)	PVL medio(€/unidad)
Arixtra <sup>®</sup> 2,5 mg/0,5 ml jer.	90,24	9,02

Según los datos aportados por el solicitante:

-Coste total del tratamiento completo con el fármaco:

En prótesis de cadera y de rodilla: 94,2 euros

En fractura de cadera: 282,60 euros

Coste diario: 9,42 euros.

-Coste del tratamiento estándar actual. Diferencia de coste absoluto:

Profilaxis en cirugía ortopédica mayor (alto riesgo) al día: 4,82 euros

Profilaxis en cirugía de moderado riesgo al día: 2,49 euros

-Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse:

Atendiendo a los costes de la profilaxis sumado con los de tratar los eventos, obtenemos que a los 3 meses de la intervención, la diferencia de coste fondaparinux/enoxaparina es del 9,4% a favor de fondaparinux y de un 11,3% al transcurrir 3 meses.

No disponemos del número de pacientes/año candidatos a recibir tratamiento con fondaparinux ni sus características, por lo que no podemos estimar el impacto real que supondría su utilización en nuestro centro.

## 6. VALORACIÓN

### Valoración de la eficacia: <sup>4</sup>

De acuerdo con los datos de la discusión científica para la aprobación de Arixtra<sup>®</sup> por la EMEA, hay una reducción estadísticamente significativa en las TVPs asintomáticas con fondaparinux. El Tromboembolismo Venoso sintomático también se reduce con una significación estadística, pero estos resultados se han obtenido a partir de un número limitado de datos.

Se debería hacer un estudio sobre el uso de fondaparinux en profilaxis de TVPs tras cirugía mayor de miembros inferiores, con un mayor número de pacientes, un seguimiento mayor en el tiempo, creando un tercer grupo de pacientes que no hayan sido tratados y que no se vayan a hacer una venografía tras el tratamiento.

La objeción más importante en la profilaxis a largo plazo es, probablemente, la importancia clínica de las TVPs asintomáticas detectadas en la venografía. La relación entre la TVP asintomática y el tromboembolismo venoso difiere en las distintas situaciones clínicas y puede cambiar en el tiempo transcurrido tras la cirugía.

Al extrapolar los resultados del estudio PENTHIFRA, parece que la eficacia de fondaparinux frente a la enoxaparina en la prevención de TVP es incuestionable. Los resultados de este estudio suponen un cambio en el seguimiento de una profilaxis prolongada en pacientes que deben ser tratados por sufrir mayor riesgo de trombosis.

No se considera que la recomendación rotunda de la aplicación del tratamiento profiláctico a largo plazo con fondaparinux esté justificada.

### Valoración de la seguridad: <sup>4</sup>

El número de pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente fue similar en los 2 grupos estudiados, con mayor TVP sintomática en el grupo placebo y una tendencia de mayor sangrado en el grupo tratado activamente.

En los estudios con profilaxis en el preoperatorio, se observó una asociación temporal entre la cirugía y la mayor incidencia de sangrado. También se comprobó esto en el estudio PENTHIFRA aunque no se observó una tendencia creciente de incidencia de sangrado frente al

aumento de tiempo de tratamiento lo que se interpreta como una carencia de relevancia clínica de la acumulación de fondaparinux en plasma en un tratamiento de 3 semanas.

Considerando:

- a) Las dificultades en la evaluación de la incidencia de sangrado en los estudios clínicos
- b) El pequeño tamaño de los estudios
- c) La falta de experiencia de seguridad de la profilaxis con fondaparinux más allá de 9 días de tratamiento
- d) La exclusión de pacientes con mayor riesgo de sangrado e insuficiencia renal severa en los EECC
- e) La dificultad de evitar la interferencia en los mecanismos de hemostasia, de la medicación concomitante en los resultados de los estudios clínicos.

Por todo lo anterior, es difícil sacar conclusiones sobre el riesgo real de sangrado a la práctica clínica y sobre la supuesta falta de relevancia clínica de la posible acumulación plasmática de fondaparinux. En algunos estudios, no se midieron los niveles plasmáticos, aunque éstos podrían considerarse un marcador importante de la eficacia y seguridad del fondaparinux.

Desde el punto de vista económico, según distintos autores, el fondaparinux es una alternativa más costo-efectiva que la enoxaparina porque su acción profiláctica puede evitar más casos de TVP suponiendo un mayor ahorro.

Aunque el fondaparinux parece estar más asociado con un mayor riesgo de sangrado que enoxaparina en la profilaxis de la TVP, los distintos autores no lo consideran clínicamente relevante.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arixtra®. Ficha Técnica. Laboratorios Glaxo Smithkline. Autorizado 21 de marzo de 2002. Acceso a través de [www.sefh.es](http://www.sefh.es) (diciembre 2005)
2. UK Medicines Information Pharmacists Group: **New medicines on the market; evaluated information for the NHS. Fondaparinux (Arixtra®)**. Acceso a través de [http://www.ukmi.nhs.uk/Med\\_info/stage4.html](http://www.ukmi.nhs.uk/Med_info/stage4.html). Copyright MIPG 2002
3. **Arixtra®. Fondaparinux**. Panorama Actual del Medicamento 258. Acceso a través de [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com) (diciembre 2005)
4. **Arixtra®**. Discusión Científica. EMEA 2004. Acceso a través de: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arixtra/arixtra.htm> (diciembre 2005)
5. Turpie AGG et al. **A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement**. N Engl J Med 2001;**344**:619-625
6. Eriksson BI et al. **Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery**. N Engl J Med 2001;**345**:1298-1304

7. Turpie AGG et al. **Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double blind trial.** Lancet 2002;**359**:1721-1726
8. Lasser MR et al. **Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double blind comparison.** Lancet 2002;**359**:1715-1720
9. Bauer KA et al. **Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery.** N Engl J Med 2001;**345**:1305-1310
10. Samama MM, Gerotziapas GT. **Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux).** Thrombosis research 109 (2003) 1-11
11. G. Dranitsaris, SR. Kahn, C. Stumpo, TW Paton, J. Martineau, R. Smith, JS. Ginsberg, Fondaparinux Canadian Health Economic Study investigators. **Pharmacoeconomic análisis of fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of thromboembolic events in orthopedic surgery patients.** Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4(5):325-33. (abstract)
12. Bruce L. Davidson, Sean D. Sullivan, Susan R, Kahn, Lars Borris, Patrick Bossuyt and Gary Raskob. **The Economics of Venous Thromboembolism Prophylaxis: A Primer for Clinicians.** Chest 2003;124;393-396 (abstract)
13. Lobo BL. **Pharmacoeconomic considerations.** Am J Syst Pharm . 2003 Nov 15;60(22 Supl 7):S11-4 (abstract)

**Realizado por:**  
ME Gómez de Salazar  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Ramón y Cajal.

**Fecha:** Enero de 2006