

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,3 ml) obsahuje 1,5 mg fondaparinuxum natrium.

Pomocné látky: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině (viz bod 5.1).

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienti podstupující velký ortopedický nebo břišní výkon

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná pooperačně subkutánní injekcí.

Počáteční dávka by měla být podána 6 hodin po chirurgickém uzavření za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Léčba by měla pokračovat až do snížení rizika tromboembolických příhod, obvykle do propuštění pacienta, nejméně po dobu 5 až 9 dní po operaci. Zkušenost ukazuje, že u pacientů po operaci zlomeniny kyčle riziko VTE přetrvává déle než 9 dnů po operaci. U těchto pacientů má být zváženo použití prodloužené profylaxe fondaparinuxem až na dalších 24 dnů (viz bod 5.1).

U pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací je třeba individuální posouzení

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s interním onemocněním byla klinicky studována délka léčby 6 – 14 dnů (viz bod 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů podstupujících operaci vyžaduje podávání první injekce fondaparinuxu u pacientů ≥ 75 let a/nebo s tělesnou hmotností < 50 kg a/nebo s poškozením ledvin s clearance kreatininu mezi 20 až 50 ml/min přísné dodržování načasování.

První dávka fondaparinuxu by měla být podána ne dříve než 6 hodin po chirurgickém uzavření. Injekce by neměla být aplikována, pokud nebylo zastaveno krvácení. (viz bod 4.4).

Poškození ledvin: fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu > 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.

Poškození jater: Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností. (viz bod 4.4).

Děti: Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku;
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida;
- těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu < 20 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Krvácení

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček $< 50\,000/\text{mm}^3$), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie

U pacientů podstupujících velký ortopedický výkon nelze při současném užití fondaparinuxu a míšní/epidurální anestézie nebo míšní punkce vyloučit míšní/epidurální nebo spinální hematomy, které mohou vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto vzácných příhod může být vyšší při

pooperačním dlouhodobějším užití epidurálních katetrů nebo současném užití jiných léčiv ovlivňujících hemostázu.

Starší pacienti

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost

U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Vylučování fondaparinuxu se snižuje s hmotností. U těchto pacientů by fondaparinux měl být podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Poškození ledvin

Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min existuje zvýšené riziko krvácení a VTE a léčba by měla být podávána s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min.

Těžké poškození jater

Není nutná úprava dávkování fondaparinuxu. Podávání fondaparinuxu by však mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem vyvolanou trombocytopenií

Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) typu II. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla u pacientů s HIT typu II formálně studována.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragií (viz bod 4.4.).

Perorální antikoagulancia (warfarin), inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňují. Dávka fondaparinuxu (10 mg) v interakčních studiích byla vyšší než doporučená dávka pro současné indikace. Fondaparinux neovlivňuje INR aktivitu warfarinu ani krvácivost při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Následující léčba jinými antikoagulancii

Jestliže bude zahájena následující léčba s heparinem nebo LMWH, první injekce by měla být zpravidla podána jeden den po poslední injekci fondaparinuxu.

Jestliže je žádoucí následující léčba antagonisty vitaminu K, v léčbě s fondaparinuxem by se mělo pokračovat, dokud nebude dosaženo cílových hodnot INR.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj vzhledem k omezené expozici. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Fondaparinux je vylučován do potkaního mléka, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se nedoporučuje během léčby fondaparinuxem. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost fondaparinuxu 2,5 mg byla hodnocena u 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů, u 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle léčených po 3 týdny následující po 1 týdnu iniciální profylaxe, u 1407 pacientů podstupujících břišní operaci léčených nejvýše 9 dnů a u 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; velmi vzácné $\leq 1/10\,000$) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti. Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu.

Klasifikace orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky u pacientů podstupujících velký ortopedický výkon na dolních končetinách a/nebo břišní operaci	Nežádoucí účinky u pacientů s interním onemocněním
Infekční a parazitární onemocnění	Vzácné: pooperační infekce v ráně	
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: pooperační krvácení, anémie Méně časté: krvácení (epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemoptýza, hematurie, hematom), trombocytopenie, purpura, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy	Časté: krvácení (hematom, hematurie, hemoptýza, krvácení z dásní) Méně časté : anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné: alergická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné: hypokalémie	
Poruchy nervového systému	Vzácné: úzkost, somnolence, vertigo, závratě, bolest hlavy, zmatenost	
Cévní poruchy	Vzácné: hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné: dušnost, kašel	Méně časté : dušnost
Gastrointestinální poruchy	Méně časté: nauzea, zvracení, Vzácné: bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem	
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté: zvýšení jaterních enzymů, poruchy jaterních funkcí Vzácné: bilirubinémie	

Poruchy kůže a podkoží	Méně časté: vyrážka, svědění	Méně časté: vyrážka, svědění
Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Méně časté: otok, periferní otok, horečka, sekrece z ran Vzácné: bolest na hrudi, únava, návaly horka, bolest dolních končetin, genitální otok, zrudnutí kůže, synkopa	Méně časté: bolest na hrudi

V jiných studiích nebo v rámci zkušeností po uvedení na trh byly vzácně popsány případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné antidotum pro fondaparinux není známo.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (ATIII) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na ATIII fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa ATIII. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávce 2,5 mg fondaparinux neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu.

Fondaparinux zkříženě nereaguje se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií.

Klinické studie

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedické operace dolních končetin léčených nejvýše 9 dnů: klinický program fondaparinuxu byl navržen tak, aby prokázal účinnost fondaparinuxu v prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), t.j. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Více než 8 000 pacientů (fraktura kyčle – 1 711, náhrada kyčelního kloubu – 5 829, závažnější operace kolena – 1 367) bylo zařazeno v kontrolovaných klinických studiích fází II a III. Fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 6-8 hod. po operaci byl srovnáván s enoxaparinem 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod. před operací, nebo 30 mg dvakrát denně se začátkem podávání 12-24 hod. po operaci.

Ve společné analýze těchto studií byla předepsaná doporučená dávka fondaparinuxu proti enoxaparinu spojena se signifikantním poklesem (54% - 95% CI, 44%; 63%) v počtu VTE vyhodnocených 11 dnů po operaci, nezávisle na typu provedené operace. Většina hlavních cílových parametrů příhod byla diagnostikována pomocí předem naplánované venografie a spočívala hlavně v distální DVT, avšak incidence proximální DVT byla také signifikantně redukována. Incidence symptomatické VTE, zahrnující PE, se v rámci jednotlivých skupin signifikantně nelišila.

Ve studiích proti enoxaparinu 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod před operací bylo pozorováno větší krvácení u 2,8% pacientů léčených fondaparinuxem v doporučené dávce, a u 2,6% s enoxaparinem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle léčených nejvýše 24 dnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe:

V randomizované dvojité slepé studii bylo léčeno 737 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně po 7 +/- 1 dnů následujících po operaci fraktury kyčle. Na konci tohoto období 656 pacientů náhodně dostávalo fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebo po dalších 21 +/- 2 dnů. Fondaparinux způsobil významnou redukci v celkovém počtu VTE ve srovnání s placebem [3 pacienti (1,4%) proti 77 pacientům (35%)]. Většina (70/80) ze zaznamenaných VTE příhod byly venograficky prokázané nesymptomatické případy DVT. Fondaparinux také způsobil signifikantní redukci v počtu symptomatických VTE (DVT a/nebo PE) [1 (0,3%) proti 9 (2,7%) pacientům] včetně popsanych dvou smrtelných PE ve skupině s placebem. Závažné krvácení, vždy v místě operace, a žádné smrtelné bylo pozorováno u 8 pacientů (2,4%) léčených fondaparinuxem 2,5 mg ve srovnání s 2 (0,6%) s placebem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině: Ve dvojité zaslepené klinické studii bylo 2927 pacientů randomizováno do skupiny dostávající fondaparinux jedenkrát denně nebo do skupiny dostávající dalteparin 5000 IU jedenkrát denně, s jednou předoperační injekcí o dávce 2500 IU a první pooperační injekcí o dávce 2500 IU, po dobu 7 + 2 dny. Hlavními operačními místy byla oblast kolorektální, gastrická, hepatální, cholecystektomie a další operace žlučových cest. Šedesát devět procent pacientů podstoupilo operační zákrok pro zhoubný nádor. Pacienti podstupující urologickou operaci (kromě operace ledvin) nebo gynekologickou operaci, laparoskopický zákrok nebo cévní operaci nebyli do studie začleněni.

V této studii byla incidence celkové VTE 4,6 % (47/1027) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 6,1 % (62/1021) ve skupině dostávající dalteparin: snížení míry pravděpodobnosti [95 % CI] = - 25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Rozdíl v četnosti celkové VTE mezi léčenými skupinami, který nebyl statisticky významný, byl dán zejména redukcí asymptomatické distální DVT. Incidence symptomatické DVT byla u obou skupin podobná: 6 pacientů (0,4 %) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 5 pacientům (0,3 %) ve skupině dostávající dalteparin. V rozsáhlé podskupině pacientů podstupujících operaci zhoubného nádoru (69 % pacientů v souboru) byla četnost VTE 4,7 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 7,7 % ve skupině dostávající dalteparin.

Velké krvácení bylo zaznamenáno u 3,4 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,4 % pacientů užívajících dalteparin.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací kvůli omezené pohyblivosti během akutních onemocnění: V randomizované dvojité zaslepené studii bylo léčeno 839 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebem po dobu 6 – 14 dnů. V této studii byli zahrnuti akutně nemocní pacienti ve věku ≥ 60 let, u kterých se předpokládá klid na lůžku po dobu minimálně 4 dnů, a dále pacienti hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání NYHA třídy III/IV a/nebo akutní respirační onemocnění a/nebo akutní infekční nebo zánětlivé onemocnění. Fondaparinux signifikantně snížil celkový poměr VTE ve srovnání s placebem [18 pacientů (5,6%) proti 34 pacientům (10,5%)]. Většina příhod byly asymptomatické distální DVT. Fondaparinux také signifikantně snížil počet fatálních PE

[0 pacientů (0,0%) proti 5 pacientům (1,2%)]. Závažnější krvácení bylo pozorováno u 1 pacienta (0,2%) v každé skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná $C_{\max} = 0,34$ mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace $C_{\max}$ je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu $C_{\max}$ a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:

$C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,39$ (31%), $T_{\max}(\text{h}) - 2,8$ (18%) a $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,14$ (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: $C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,50$ (32%), $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,19$ (58%).

Distribuce

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů).

In vitro se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4). Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ATIII, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Metabolismus

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Exkrece/Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Speciální skupiny pacientů:

Děti

Fondaparinux nebyl zkoumán u této skupiny.

Starší pacienti

Renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů > 75 let podstupujících ortopedický zákrok byla plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát než u pacientů < 65 let.

Poškození ledvin

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min), u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2

až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin.

Pohlaví

Při zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa

Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochoy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Tělesná hmotnost

Plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

Poškození jater

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla při poškození jater hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na zvířatech zaměřené na toxický vliv na reprodukci jsou vzhledem k limitované expozici nedostatečné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný brombutylovou nebo chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Quixidar je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách se žlutým automatickým bezpečnostním systémem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Systém chrániče jehly předplněné injekční stříkačky s Quixidarem s automatickým bezpečnostním systémem byl navržen tak, aby zabránil poranění hrotem jehly po vstříknutí.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/005-008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg fondaparinuxum natrium.

Pomocné látky: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v dutině břišní (viz bod 5.1).

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění.

Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) u pacientů, u kterých není indikována urgentní (< 120 minut) invazivní léčba (PCI) (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) u pacientů, kteří jsou léčeni trombolitiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfúzní terapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienti podstupující velký ortopedický nebo břišní výkon

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná pooperačně subkutánní injekcí.

Počáteční dávka by měla být podána 6 hodin po chirurgickém uzavření za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení.

Léčba by měla pokračovat až do snížení rizika tromboembolických příhod, obvykle do propuštění pacienta, nejméně po dobu 5 až 9 dní po operaci. Zkušenost ukazuje, že u pacientů po operaci zlomeniny kyčle riziko VTE přetrvává déle než 9 dnů po operaci. U těchto pacientů má být zvaženo použití prodloužené profylaxe fondaparinuxem až na dalších 24 dnů (viz bod 5.1).

U pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací je třeba individuální posouzení

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s interním onemocněním byla klinicky studována délka léčby 6 – 14 dnů (viz bod 5.1).

Léčba nestabilní anginy pectoris/infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI)

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně ve formě subkutánní injekce.

Léčba se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy a v léčbě se pokračuje po dobu maximálně 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve.

Pokud je u pacienta prováděna perkutánní koronární intervence (PCI), měl by být v průběhu PCI podán nefrakcionovaný heparin (UFH) podle místních zvyklostí, přičemž je třeba vzít v úvahu potenciální riziko krvácení včetně doby od podání poslední dávky fondaparinuxu (viz bod 4.4). Doba opětovného zahájení subkutánního podávání přípravku Arixtra po vyjmutí vodiče by měla být určena na základě klinického posouzení. V pivotalní klinické studii s pacienty s UA/NSTEMI nebyla léčba fondaparinuxem zahájena dříve, než za 2 hodiny po vyjmutí vodiče.

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI)

Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně. První dávka přípravku Arixtra se podává intravenózně a následující dávky se podávají subkutánní injekcí. Léčba se zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy a v léčbě se pokračuje po dobu maximálně 8 dnů nebo do ukončení hospitalizace, pokud k němu dojde dříve.

Pokud je u pacienta prováděna PCI (jiná než primární), měl by být v průběhu PCI podán nefrakcionovaný heparin (UFH) podle místních zvyklostí, přičemž je třeba vzít v úvahu potenciální riziko krvácení včetně doby od podání poslední dávky fondaparinuxu (viz bod 4.4). Doba opětovného zahájení subkutánního podávání fondaparinuxu po vyjmutí vodiče by měla být určena na základě klinického posouzení. V pivotalní klinické studii s pacienty se STEMI nebyla léčba fondaparinuxem zahájena dříve, než za 3 hodiny po vyjmutí vodiče.

U pacientů se STEMI nebo UA/NSTEMI, kteří mají podstoupit rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (CABG), by Arixtra pokud možno neměla být podána v průběhu 24 hodin před operací a léčba by měla být znovu zahájena 48 hodin po operaci.

Zvláštní skupiny pacientů

Prevence VTE po operaci

U pacientů podstupujících operaci vyžaduje podávání první injekce fondaparinuxu u pacientů ≥ 75 let a/nebo s tělesnou hmotností < 50 kg a/nebo s poškozením ledvin s clearance kreatininu mezi 20 až 50 ml/min přísné dodržování načasování.

První dávka fondaparinuxu by měla být podána ne dříve než 6 hodin po chirurgickém uzavření. Injekce by neměla být aplikována, pokud nebylo zastaveno krvácení. (Viz bod 4.4).

Poškození ledvin:

- *Profylaxe VTE* - Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí od 20 do 50 ml/min by měla být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu > 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování.
- *Léčba UA/NSTEMI a STEMI* – fondaparinux by neměl být podáván pacientům s clearance kreatininu < 20 ml/min (viz bod 4.3). U pacientů s clearance kreatininu > 20 ml/min. není nutná žádná úprava dávkování.

Poškození jater- Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností. (viz bod 4.4).

Děti- Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

- Subkutánní podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

- Intravenózní podání (pouze první dávka u pacientů se STEMI)

Intravenózně se přípravek podává existující intravenózní linkou buď přímo nebo za použití nízkoobjemových minivaků (25 nebo 50 ml) s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného. Aby se při použití předplněných injekčních stříkaček zabránilo ztrátám léčivého přípravku, nevytlačujte vzduchovou bublinu ze stříkačky před podáním injekce. Po podání injekce je třeba intravenózní katetr dostatečně propláchnout fyziologickým roztokem, aby se zajistilo, že byl podán celý objem léčivého přípravku. Při podávání minivakem by infúze měla být aplikována během 1 až 2 minut.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku;
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida;
- těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu $<20 \text{ ml/min}$.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux nesmí být podáván intramuskulárně.

Krvácení

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček $< 50\,000/\text{mm}^3$), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Při podávání i indikaci prevence VTE by látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfpyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Při léčbě UA/NSTEMI a STEMI by fondaparinux měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími látkami zvyšujícími riziko krvácení (jako jsou inhibitory GPIIb/IIIa nebo trombolytika).

PCI a riziko trombu vodícího katetru

U pacientů se STEMI podstupujících primární PCI se podání fondaparinuxu před a v průběhu PCI nedoporučuje. Podobně u pacientů s UA/NSTEMI, kteří jsou v život ohrožujícím stavu vyžadujícím

urgentní revaskularizaci, se podání fondaparinuxu před a v průběhu PCI nedoporučuje. Jedná se o pacienty s refrakterní nebo rekurentní anginou pectoris spojenou s dynamickou odchylkou úseku ST, se srdečním selháním, s život ohrožujícími arytmiemi nebo s hemodynamickou nestabilitou.

U pacientů s UA/NSTEMI a STEMI podstupujících PCI (jinou než primární) se podávání fondaparinuxu jako samotného antikoagulancia nedoporučuje, a proto by měl být podáván UFH podle místních zvyklostí (viz bod 4.2).

Existují pouze omezené údaje o použití UFH v průběhu PCI (jiné než primární) u pacientů léčených fondaparinuxem (viz bod 5.1). U pacientů, kteří podstoupili PCI (jinou než primární) během 6 – 24 hodin po poslední dávce fondaparinuxu byla střední dávka UFH 8000 IU a incidence velkého krvácení činila 2 % (2/98). U pacientů, kteří podstoupili PCI (jinou než primární) < 6 hodin po poslední dávce fondaparinuxu, byla střední dávka UFH 5000 IU a incidence velkého krvácení činila 4,1 % (2/49).

V klinických studiích bylo prokázáno nízké, ale zvýšené riziko vzniku trombu vodícího katetru u pacientů léčených fondaparinuxem jako samotným antikoagulanciem v průběhu PCI ve srovnání s kontrolní skupinou. Incidence trombózy při PCI (jiné než primární) u pacientů s UA/NSTEMI byla 1,0 % oproti 0,3 % (fondaparinux versus enoxaparin) a při primární PCI u pacientů se STEMI byla incidence 1,2 % oproti 0 % (fondaparinux versus kontrolní přípravek).

Míšň/Epídurální anestézie

U pacientů podstupujících velký ortopedický výkon nelze při současném užití fondaparinuxu a míšň/epídurální anestézie nebo míšň punkce vyloučit míšň/epídurální nebo spinální hematomy, které mohou vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto vzácných příhod může být vyšší při pooperačním dlouhodobějším užití epídurálních katetrů nebo současném užití jiných léčiv ovlivňujících hemostázu.

Starší pacienti

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost

U pacientů s tělesnou hmotností <50 kg existuje zvýšené riziko krvácení. Vylučování fondaparinuxu se snižuje s hmotností. U těchto pacientů by fondaparinux měl být podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Poškození ledvin

Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami.

- *Profilaxe VTE* - U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min existuje zvýšené riziko krvácení a VTE a léčba by měla být podávána s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min.
- *Léčba UA/NSTEMI a STEMI* - Pro léčbu UA/NSTEMI a STEMI existují pouze omezené klinické údaje o použití fondaparinuxu v dávce 2,5 mg jedenkrát denně u pacientů s clearance kreatininu mezi 20 a 30 ml/min. Proto by o tom, zda prospěch léčby převáží možná rizika, měl rozhodnout lékař (viz body 4.2 a 4.3).

Těžké poškození jater

Není nutná úprava dávkování fondaparinuxu. Podávání fondaparinuxu by však mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem vyvolanou trombocytopenií

Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a nereaguje zkříženě se sérem pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) typu II. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla u pacientů s HIT typu II formálně studována.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragií (viz bod 4.4.).

Perorální antikoagulancia (warfarin), inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňují. Dávka fondaparinuxu (10 mg) v interakčních studiích byla vyšší než doporučená dávka pro současné indikace. Fondaparinux neovlivňuje INR aktivitu warfarinu, ani krvácivost při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

Následující léčba jinými antikoagulancii

Jestliže bude zahájena následující léčba s heparinem nebo LMWH, první injekce by měla být zpravidla podána jeden den po poslední injekci fondaparinuxu.

Jestliže je žádoucí následující léčba antagonisty vitaminu K, v léčbě s fondaparinuxem by se mělo pokračovat, dokud nebude dosaženo cílových hodnot INR.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj vzhledem k omezené expozici. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Fondaparinux je vylučován do potkaního mléka, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se nedoporučuje během léčby fondaparinuxem. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost fondaparinuxu 2,5 mg byla hodnocena u

- 3 595 pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, léčených nejvýše 9 dnů
- 327 pacientů podstupujících operaci fraktury kyčle léčených po 3 týdny následující po 1 týdnu iniciální profylaxe
- 1407 pacientů podstupujících břišní operaci léčených nejvýše 9 dnů
- 425 pacientů s interním onemocněním, kteří byli léčeni pro riziko tromboembolických komplikací až 14 dnů
- 10 057 pacientů léčených pro UA nebo NSTEMI ACS
- 6 036 pacientů léčených pro STEMI ACS

Pro indikaci VTE jsou nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1\,000$; velmi vzácné $\leq 1/10\,000$) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti. Tyto nežádoucí účinky by měly být interpretovány v návaznosti na chirurgický výkon a v medicínském kontextu.

Klasifikace orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky u pacientů podstupujících velký ortopedický výkon na dolních končetinách a/nebo břišní operaci	Nežádoucí účinky u pacientů s interním onemocněním
<i>Infekční a parazitární onemocnění</i>	<i>Vzácné:</i> pooperační infekce v ráně	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<i>Časté:</i> pooperační krvácení, anémie <i>Méně časté:</i> krvácení (epistaxe, gastrointestinální krvácení, hemoptýza, hematurie, hematom), trombocytopenie, purpura, trombocytémie, poruchy krevních destiček, koagulační poruchy	<i>Časté:</i> krvácení (hematom, hematurie, hemoptýza, krvácení z dásní) <i>Méně časté :</i> anémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	<i>Vzácné:</i> alergická reakce	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	<i>Vzácné:</i> hypokalémie	
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Vzácné:</i> úzkost, somnolence, vertigo, závratě, bolest hlavy, zmatenost	
<i>Cévní poruchy</i>	<i>Vzácné:</i> hypotenze	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	<i>Vzácné:</i> dušnost, kašel	<i>Méně časté :</i> dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	<i>Méně časté:</i> nauzea, zvracení, <i>Vzácné:</i> bolest břicha, dyspepsie, gastritida, zácpa, průjem	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	<i>Méně časté:</i> zvýšení jaterních enzymů, poruchy jaterních funkcí <i>Vzácné:</i> bilirubinémie	
<i>Poruchy kůže a podkoží</i>	<i>Méně časté:</i> vyrážka, svědění	<i>Méně časté:</i> vyrážka, svědění
<i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i>	<i>Méně časté:</i> otok, periferní otok, horečka, sekrece z ran <i>Vzácné:</i> bolest na hrudi, únava, návaly horka, bolest dolních končetin, genitální otok, zrudnutí kůže, synkopa	<i>Méně časté:</i> bolest na hrudi

V jiných studiích nebo v rámci zkušeností po uvedení na trh byly vzácně popsány případy intrakraniálního/intracerebrálního a retroperitoneálního krvácení.

Profil nežádoucích účinků hlášených v programu ACS je v souladu s nežádoucími účinky zaznamenanými při profylaxi VTE.

Krvácení bylo často hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů s UA/NSTEMI a STEMI. Incidence velkého krvácení, které se objevilo do 9. dne včetně, činila ve fázi III studií s UA/NSTEMI 2,1 % (fondaparinux) oproti 4,1 % (enoxaparin). Incidence závažné hemoragie dle modifikovaných TIMI kritérií, která se objevila do 9. dne včetně, činila ve fázi III studií se STEMI 1,1 % (fondaparinux) oproti 1,4 % (kontrolní přípravek [UFH/placebo]).

Ve fázi III studií s UA/NSTEMI byly kromě krvácení nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými nejméně u 1 % pacientů užívajících fondaparinux) bolest hlavy, bolest na hrudi a fibrilace síní.

Ve fázi III studií u pacientů se STEMI byly kromě krvácení nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (zaznamenanými nejméně u 1 % pacientů léčených fondaparinuxem) fibrilace síní, pyrexie, bolest na hrudi, bolest hlavy, komorová tachykardie, zvracení a hypotenze.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné antidotum pro fondaparinux není známo.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zvaženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (ATIII) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na ATIII fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa ATIII. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávce 2,5 mg fondaparinux neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu.

Fondaparinux zkříženě nereaguje se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií.

Klinické studie

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedické operace dolních končetin léčených nejvýše 9 dnů: klinický program fondaparinuxu byl navržen tak, aby prokázal účinnost fondaparinuxu v prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE), t.j. proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Více než 8 000 pacientů (fraktura kyčle – 1 711, náhrada kyčelního kloubu – 5 829, závažnější operace kolena – 1 367) bylo zařazeno v kontrolovaných klinických studiích fází II a III. Fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 6-8 hod. po operaci byl srovnáván s enoxaparinem 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod. před operací, nebo 30 mg dvakrát denně se začátkem podávání 12-24 hod. po operaci.

Ve společné analýze těchto studií byla předepsaná doporučená dávka fondaparinuxu proti enoxaparinu spojena se signifikantním poklesem (54% - 95% CI, 44%; 63%) v počtu VTE vyhodnocených 11 dnů po operaci, nezávisle na typu provedené operace. Většina hlavních cílových parametrů příhod byla diagnostikována pomocí předem naplánované venografie a spočívala hlavně v distální DVT, avšak incidence proximální DVT byla také signifikantně redukována. Incidence symptomatické VTE, zahrnující PE, se v rámci jednotlivých skupin signifikantně nelišila.

Ve studiích proti enoxaparinu 40 mg jedenkrát denně se začátkem podávání 12 hod před operací bylo pozorováno větší krvácení u 2,8% pacientů léčených fondaparinuxem v doporučené dávce, a u 2,6% s enoxaparinem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících operaci zlomeniny kyčle léčených nejvýše 24 dnů následujících po 1 týdnu iniciální profylaxe:

V randomizované dvojité slepé studii bylo léčeno 737 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně po 7 +/- 1 dnů následujících po operaci fraktury kyčle. Na konci tohoto období 656 pacientů náhodně dostávalo fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebo po dalších 21 +/- 2 dnů. Fondaparinux způsobil významnou redukci v celkovém počtu VTE ve srovnání s placebem [3 pacienti (1,4%) proti 77 pacientům (35%)]. Většina (70/80) ze zaznamenaných VTE příhod byly venograficky prokázané nesymptomatické případy DVT. Fondaparinux také způsobil signifikantní redukci v počtu symptomatických VTE (DVT a/nebo PE) [1 (0,3%) proti 9 (2,7%) pacientům] včetně popsanych dvou smrtelných PE ve skupině s placebem. Závažné krvácení, vždy v místě operace, a žádné smrtelné bylo pozorováno u 8 pacientů (2,4%) léčených fondaparinuxem 2,5 mg ve srovnání s 2 (0,6%) s placebem.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině: Ve dvojité zaslepené klinické studii bylo 2927 pacientů randomizováno do skupiny dostávající fondaparinux 2,5 mg jedenkrát denně nebo do skupiny dostávající dalteparin 5000 IU jedenkrát denně, s jednou předoperační injekcí o dávce 2500 IU a první pooperační injekcí o dávce 2500 IU, po dobu 7 + 2 dny. Hlavními operačními místy byla oblast kolorektální, gastrická, hepatální, cholecystektomie a další operace žlučových cest. Šedesát devět procent pacientů podstoupilo operační zákrok pro zhoubný nádor. Pacienti podstupující urologickou operaci (kromě operace ledvin) nebo gynekologickou operaci, laparoskopický zákrok nebo cévní operaci nebyli do studie začleněni.

V této studii byla incidence celkové VTE 4,6 % (47/1027) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 6,1 % (62/1021) ve skupině dostávající dalteparin: snížení míry pravděpodobnosti [95 % CI] = - 25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Rozdíl v četnosti celkové VTE mezi léčenými skupinami, který nebyl statisticky významný, byl dán zejména redukcí asymptomatické distální DVT. Incidence symptomatické DVT byla u obou skupin podobná: 6 pacientů (0,4 %) ve skupině dostávající fondaparinux oproti 5 pacientům (0,3 %) ve skupině dostávající dalteparin. V rozsáhlé podskupině pacientů podstupujících operaci zhoubného nádoru (69 % pacientů v souboru) byla četnost VTE 4,7 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 7,7 % ve skupině dostávající dalteparin.

Velké krvácení bylo zaznamenáno u 3,4 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,4 % pacientů užívajících dalteparin.

Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u pacientů s interním onemocněním s vysokým rizikem tromboembolických komplikací kvůli omezené pohyblivosti během akutních onemocnění: V randomizované dvojité zaslepené studii bylo léčeno 839 pacientů fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně nebo placebem po dobu 6 – 14 dnů. V této studii byli zahrnuti akutně nemocní pacienti ve věku ≥ 60 let, u kterých se předpokládá klid na lůžku po dobu minimálně 4 dnů, a dále pacienti hospitalizovaní pro městnavé srdeční selhání NYHA třídy III/IV a/nebo akutní respirační onemocnění a/nebo akutní infekční nebo zánětlivé onemocnění. Fondaparinux signifikantně snížil celkový poměr VTE ve srovnání s placebem [18 pacientů (5,6%) proti 34 pacientům (10,5%)]. Většina příhod byly asymptomatické distální DVT. Fondaparinux také signifikantně snížil počet fatálních PE [0 pacientů (0,0%) proti 5 pacientům (1,2%)]. Závažnější krvácení bylo pozorováno u 1 pacienta (0,2%) v každé skupině.

Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI)
Studie OASIS 5 byla dvojité zaslepená, randomizovaná studie hodnotící non-inferioritu fondaparinuxu v dávce 2,5 mg podávané subkutánně jedenkrát denně v porovnání s enoxaparinem 1 mg/kg podávaným subkutánně 2x denně u přibližně 20 000 pacientů s UA/NSTEMI. Všem pacientům byla poskytnuta standardní lékařská péče ke zvládnutí UA/NSTEMI, u 34 % pacientů byla provedena PCI a

9 % pacientů podstoupilo CABG. Průměrná délka léčby byla 5,5 dne ve skupině léčené fondaparinuxem a 5,2 dny ve skupině léčené enoxaparinem. Pokud byla prováděna PCI, dostávali pacienti jako doplňkovou léčbu buď fondaparinux intravenózně (pacienti léčení fondaparinuxem) nebo UFH intravenózně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti (pacienti léčení enoxaparinem), v závislosti na době poslední subkutánní dávky a plánovaném použití inhibitorů GP IIb/IIIa. Průměrný věk pacientů byl 67 let a přibližně 60 % pacientů bylo nejméně ve věku 65 let. Přibližně 40 % pacientů mělo mírné renální poškození (clearance kreatininu ≥ 50 až < 80 ml/min) a přibližně 17 % pacientů mělo středně závažné renální poškození (clearance kreatininu ≥ 30 až < 50 ml/min).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ukazatel složený z úmrtí, infarktu myokardu (IM) a refrakterní ischémie (RI) v průběhu 9 dnů od randomizace. Ve skupině pacientů užívajících fondaparinux došlo k hodnocené příhodě k 9. dni u 5,8 % pacientů v porovnání s 5,7 % pacientů ve skupině užívající enoxaparin (poměr rizik 1,01; 95% IS; 0,90; 1,13; jednostranná p-hodnota non-inferiority = 0,003).

Ke 30. dni byla incidence mortality z jakýchkoli příčin významně snížena z 3,5 % zaznamenaných u enoxaparinu na 2,9 % zaznamenaných u fondaparinuxu (poměr rizik 0,83; 95 % IS; 0,71; 0,97; $p = 0,02$). V incidence IM a RI nebyl ve skupině užívající fondaparinux a ve skupině užívající enoxaparin zaznamenán statisticky významný rozdíl.

V den 9 byla incidence velkého krvácení 2,1 % pro fondaparinux a 4,1 % pro enoxaparin. (poměr rizik 0,52; 95% IS; 0,44; 0,61; $p < 0,001$).

Zjištěná účinnost a incidence velkého krvácení byly konzistentní pro různé předem specifikované podskupiny pacientů, jako jsou staří pacienti, pacienti s renálním poškozením a také pacienti současně užívající antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, thienopyridiny nebo inhibitory GP IIb/IIIa).

V podskupině pacientů léčených fondaparinuxem nebo enoxaparinem, kteří podstoupili PCI bylo hlášeno úmrtí/IM/RI v průběhu 9 dnů od randomizace u 8,8 % pacientů léčených fondaparinuxem a u 8,2 % pacientů léčených enoxaparinem (poměr rizik 1,08; 95 % IS; 0,92; 1,27). V této podskupině byla incidence velkého krvácení 9. den 2,2 % ve skupině pacientů užívajících fondaparinux a 5,0 % ve skupině pacientů užívajících enoxaparin (poměr rizik 0,43; 95 % IS; 0,33; 0,57).

Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI)

Studie OASIS 6 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie hodnotící bezpečnost a účinnost fondaparinuxu v dávce 2,5 mg jedenkrát denně ve srovnání s běžnou péčí (placebo (47 %) nebo UFH (53 %)) u přibližně 12 000 pacientů se STEMI. Všem pacientům byla poskytnuta standardní lékařská péče ke zvládnutí STEMI, včetně primární PCI (31 %), podávání trombolitik (45 %) nebo bez reperfuze léčby (24 %). Ve skupině pacientů, kteří byli léčeni trombolitiky, dostávalo 84 % pacientů fibrin-nespecifická trombolytika (zejména streptokinázu). Průměrná délka léčby fondaparinuxem byla 6,2 dní. Průměrný věk pacientů byl 61 let a přibližně 40 % pacientů bylo nejméně ve věku 65 let. Přibližně 40 % pacientů mělo mírné renální poškození (clearance kreatininu ≥ 50 až < 80 ml/min) a přibližně 14 % pacientů mělo středně závažné renální poškození (clearance kreatininu ≥ 30 až < 50 ml/min).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl ukazatel složený z úmrtí a opakovaného infarktu myokardu (re-IM) v průběhu 30 dnů od randomizace. Incidence úmrtí/re-IM ke 30. dni byla významně snížena z 11,1 % v kontrolní skupině na 9,7 % ve skupině pacientů užívajících fondaparinux (poměr rizik 0,86; 95% IS; 0,77; 0,96; $p = 0,008$). V předem určené skupině, kde byl porovnáván fondaparinux s placebem (tj. pacienti léčení fibrin-nespecifickými trombolitiky (77,3 %), bez reperfuze terapie (22 %), pacienti léčení fibrin-specifickými trombolitiky (0,3 %), pacienti podstupující primární PCI (0,4 %)) byla incidence úmrtí/re-IM k 30. dni významně snížena ze 14,0 % ve skupině dostávající placebo na 11,3 % (poměr rizik 0,80; 95 % IS; 0,69; 0,93, $p = 0,003$). V předem určené skupině, kde byl porovnáván fondaparinux s UFH (pacienti, kteří podstoupili primární PCI (58,5 %), pacienti léčení fibrin-specifickými trombolitiky (13 %), pacienti léčení fibrin-nespecifickými trombolitiky (2,6 %) a pacienti bez reperfuze terapie (25,9 %)) nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi účinkem fondaparinuxu a UFH na incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni: incidence 8,3 % pro fondaparinux a 8,7 %

pro UFH (poměr rizik 0,94; 95 % IS, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Nicméně v této skupině došlo u pacientů, kteří dostávali trombolitika nebo u pacientů bez reperfúze (tj. u pacientů, kteří nepodstoupili primární PCI) ke statisticky významnému snížení incidence úmrtí/re-IM k 30. dni ze 14.3

% u pacientů užívajících UFH na 11,5% u pacientů užívajících fondaparinux (poměr rizik 0,79; 95 % IS, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Došlo též k významnému snížení incidence mortality z jakýchkoli příčin k 30. dni z 8,9 % v kontrolní skupině na 7,8 % ve skupině užívající fondaparinux (poměr rizik 0,87; 95% IS, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). Rozdíl v incidenci mortality byl statisticky významný ve skupině 1 (komparátorem bylo placebo), nikoli však ve skupině 2 (komparátorem byl UFH). Příznivé ovlivnění mortality zaznamenané ve skupině dostávající fondaparinux, přetrvávalo až do konce následného sledování ve dni 180.

U pacientů, kteří byli léčeni trombolitiky, snižoval fondaparinux významně incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni ze 13,6 % u kontrolní skupiny na 10,9 % (poměr rizik 0,79, 95% IS, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). U pacientů, u kterých zpočátku nebyla provedena reperfúze, byla incidence úmrtí/re-IM k 30. dni signifikantně snížena z 15 % v kontrolní skupině na 12,1 % ve skupině dostávající fondaparinux (poměr rizik 0,79; 95 % IS, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). U pacientů, kteří podstoupili primární PCI, nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán statisticky významný rozdíl v incidenci úmrtí/re-IM k 30. dni [6,0 % ve skupině užívající fondaparinux oproti 4,8 % v kontrolní skupině; poměr rizik 1,26; 95 % IS, 0,96, 1,66].

Do 9. dne bylo u 1,1 % pacientů léčených fondaparinuxem a u 1,4 % pacientů kontrolní skupiny zaznamenáno závažné krvácení. U pacientů, kteří dostávali trombolitika, se závažné krvácení objevilo u 1,3 % pacientů užívajících fondaparinux a u 2,0 % pacientů kontrolní skupiny. U pacientů, u kterých nebyla zpočátku provedena reperfúze, byla incidence závažného krvácení 1,2 % ve skupině dostávající fondaparinux oproti 1,5 % v kontrolní skupině. U pacientů podstupujících primární PCI byla incidence velkého krvácení 1,0 % ve skupině užívající fondaparinux a 0,4 % v kontrolní skupině.

Zjištěná účinnost a incidence velkého krvácení byly konzistentní pro různé předem specifikované podskupiny pacientů, jako jsou staří pacienti, pacienti s renálním poškozením a také pacienti současně užívající antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou, thienopyridiny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná $C_{max} = 0,34$ mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace C_{max} je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při subkutánním podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu C_{max} a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:

C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) a C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuce

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů).

In vitro se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4). Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ATIII, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Metabolismus

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Exkrece/Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Speciální skupiny pacientů

Děti

Fondaparinux nebyl zkoumán u této skupiny.

Starší pacienti

Renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů > 75 let podstupujících ortopedický zákrok byla plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát než u pacientů < 65 let.

Poškození ledvin

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min), u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin.

Pohlaví

Při zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa

Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochoy a bělochoy podstupujícími ortopedické operace.

Tělesná hmotnost

Plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

Poškození jater

Farmakokinetika fondaparinuxu nebyla při poškození jater hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na zvířatech zaměřené na toxický vliv na reprodukci jsou vzhledem k limitované expozici nedostatečné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Quixidar nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Pokud je sodná sůl fondaparinuxu přidávána k 0,9% roztoku chloridu sodného v minivaku, je nejvhodnější podat roztok okamžitě, ale roztok může být též uchováván při pokojové teplotě po dobu maximálně 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný brombutylovou nebo chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Quixidar je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách s modrým automatickým bezpečnostním systémem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou. Intravenózně se přípravek podává existující linkou buď přímo nebo za použití nízkoobjemových minivaků (25 nebo 50 ml) s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Systém chrániče jehly předplněné injekční stříkačky s Quixidarem s automatickým bezpečnostním systémem byl navržen tak, aby zabránil poranění hrotem jehly po vstříknutí.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 5 mg fondaparinuxum natrium v 0,4 ml roztoku pro injekce.

Pomocné látky: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá až nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embólie (PE), s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 50 , ≤ 100 kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulancii by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů ≥ 75 let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (Viz bod. 4.4).

Poškození ledvin

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4). Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (> 100 kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

Poškození jater

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností (viz bod 4.4).

Děti

Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku;
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida;
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou Quixidarem u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

Krvácení

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček < 50 000/mm³), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před < 3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie

U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

Starší pacienti

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným

dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku < 65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0%, 4,5% a 6,5%. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5%, 3,6% a 8,3%, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5%, 6,6% a 7,4%. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost

Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

Poškození ledvin

Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) a 14,5% (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) a 11,1% (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) a 10,7% (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a měl by být užíván s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

Těžké poškození jater

Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem vyvolanou trombocytopenií

Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) typu II. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemoragie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulantia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání fondaparinuxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj,

porod a postnatální vývoj vzhledem k omezené expozici. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Fondaparinux je vylučován do potkaního mléka, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se nedoporučuje během léčby fondaparinuxem. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly krvácivé komplikace (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; velmi vzácné $\leq 1/10\,000$) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti

Systémově-orgánová klasifikace dle MedDRA	Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro žilní tromboembolismus¹
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté: krvácení (gastrointestinální, hematurie, hematom, epistaxe, hemoptýza, utero-vaginální krvácení, hemartróza, oční, purpura, modřiny) Méně časté: anémie, trombocytopenie Vzácné: jiné krvácení (jaterní, retroperitoneální, nitrolební/nitromozkové), trombocytémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné: alergické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné: zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté: bolest hlavy Vzácné: závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté: nauzea, zvracení
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Méně časté: abnormální jaterní testy
<i>Poruchy kůže a podkoží</i>	Vzácné: erytematózní vyrážka
<i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i>	Méně časté: bolest, otok Vzácné: reakce v místě injekce

(1) ojedinělé nežádoucí účinky nebyly zvažovány, s výjimkou medicínsky relevantních.

(2) Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.

Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.

ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux zkříženě nereaguje se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií.

Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

Léčba hluboké žilní trombózy

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistem vitamínu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9% a 4,1% resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1% pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2% pacientů s enoxaparinem.

Léčba plicní embolie

Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčení nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty.. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocené účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97.

Léčba fondaparinuxem

nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8% k 5%, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3% pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1% pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná $C_{\max} = 0,34$ mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace $C_{\max}$ je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu $C_{\max}$ a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:

$C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), Quixidar 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 -100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23%), $T_{\max}$ (h) – 2,4(8%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0,97 a 1,92 pro $C_{\max}$ (mg/l) a 0,24 a 0,95 pro $C_{\min}$ (mg/l).

Distribuce

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Metabolismus

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Exkrece/Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Speciální skupiny pacientů

Děti- fondaparinux nebyl zkoumán u této skupiny.

Starší pacienti- renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů > 75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů < 65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Poškození ledvin: ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Tělesná hmotnost- plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

Pohlaví- po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa- Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Poškození jater- farmakokinetika fondaparinuxu nebyla při poškození jater hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Quixidar 5mg/0,4 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách s oranžovým automatickým bezpečnostním systémem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Systém chrániče jehly předplněné injekční stříkačky s Quixidarem s automatickým bezpečnostním systémem byl navržen tak, aby zabránil poranění hrotem jehly po vstříknutí.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/009-011, 018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 7,5 mg fondaparinuxum natricum v 0,6 ml roztoku pro injekce.

Pomocné látky: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá až nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embólie (PE), s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 50 , ≤ 100 kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulancii by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů ≥ 75 let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (Viz bod. 4.4).

Poškození ledvin

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4). Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (> 100 kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

Poškození jater

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností. (viz bod 4.4).

Děti

Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou Quixidarem u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

Krvácení

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček < 50 000/mm³), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před < 3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfinpyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie

U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

Starší pacienti

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným

dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku < 65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0%, 4,5% a 6,5%. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5%, 3,6% a 8,3%, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5%, 6,6% a 7,4%. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost

Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

Poškození ledvin

Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) a 14,5% (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) a 11,1% (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) a 10,7% (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a měl by být užíván s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (Viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance Kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

Těžké poškození jater

Podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem vyvolanou trombocytopenií

Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) typu II. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemorhagie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulantia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a

postnatální vývoj vzhledem k omezené expozici. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Fondaparinux je vylučován do potkaního mléka, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se nedoporučuje během léčby fondaparinuxem. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly krvácivé komplikace (viz bod 4,4).

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$, velmi vzácné $\leq 1/10\,000$) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti

Systémově-orgánová klasifikace dle MedDRA	Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro žilní tromboembolismus¹
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté: krvácení (gastrointestinální, hematurie, hematom, epistaxe, hemoptýza, utero-vaginální krvácení, hemartróza, oční, purpura, modřiny) Méně časté: anémie, trombocytopenie Vzácné: jiné krvácení (jaterní, retroperitoneální, nitrolební/nitromozkové), trombocytémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné: alergické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné: zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté: bolest hlavy Vzácné: závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté: nauzea, zvracení
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Méně časté: abnormální jaterní testy
<i>Poruchy kůže a podkoží</i>	Vzácné: erytematózní vyrážka
<i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i>	Méně časté: bolest, otok Vzácné: reakce v místě injekce

(1) ojedinělé nežádoucí účinky nebyly zvažovány, s výjimkou medicínsky relevantních.

(2) Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.

Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zváženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.

ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombinem. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux zkříženě nereaguje se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií.

Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

Léčba hluboké žilní trombózy

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván Quixidar 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), Quixidar 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistem vitamínu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9% a 4,1% resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1% pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2% pacientů s enoxaparinem.

Léčba plicní embolie

Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předléčení nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčeni déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocení účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8% k 5%, resp.).

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3% pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1% pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná $C_{\max} = 0,34$ mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace $C_{\max}$ je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu $C_{\max}$ a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:

$C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 - 100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23%), $T_{\max}$ (h) – 2,4(8%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0,97 a 1,92 pro $C_{\max}$ (mg/l) a 0,24 a 0,95 pro $C_{\min}$ (mg/l).

Distribuce

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Metabolismus

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Exkrece/Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Speciální skupiny pacientů:

Děti: fondaparinux nebyl zkoumán u této skupiny.

Starší pacienti: renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů > 75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů < 65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Poškození ledvin: ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Tělesná hmotnost: plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

Pohlaví: po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa: Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochoy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Poškození jater: farmakokinetika fondaparinuxu nebyla při poškození jater hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm a zazátkovaný chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách s tmavě fialovým automatickým bezpečnostním systémem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Systém chrániče jehly předplněné injekční stříkačky s Quixidarem s automatickým bezpečnostním systémem byl navržen tak, aby zabránil poranění hrotem jehly po vstříknutí.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/012-014, 019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 mg fondaparinuxum natricum v 0,8 ml roztoku pro injekce.

Pomocné látky: Obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce a je tedy v podstatě sodíku prostý.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá až nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (DVT) a léčba akutní plicní embólie (PE), s výjimkou hemodynamicky nestabilních pacientů nebo pacientů, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka fondaparinuxu je 7,5 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 50 , ≤ 100 kg) jednou denně podaná subkutánní injekcí. U pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg je doporučená dávka 5 mg. U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je doporučená dávka 10 mg.

Léčba by měla pokračovat po dobu nejméně 5 dnů a po dobu, než je dosaženo účinné antikoagulace (INR 2 až 3). Současná léčba perorálními antikoagulancii by měla být započata co nejdříve a obvykle během 72 hodin. Průměrná doba podávání v klinických studiích byla 7 dní a klinická zkušenost s léčbou delší než 10 dní je omezená.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů ≥ 75 let by se měl fondaparinux používat opatrně, protože funkce ledvin klesá s věkem. (viz bod. 4.4).

Poškození ledvin

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se středním poškozením ledvin (viz bod 4.4). Nejsou žádné zkušenosti v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (> 100 kg), tak se středním poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). V této podskupině může být po počáteční denní dávce 10 mg zváženo snížení dávky na 7,5 mg denně, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.4).

Fondaparinux by neměl být užíván u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance creatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

Poškození jater

Není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater by měl být fondaparinux podáván s opatrností. (viz bod 4.4).

Děti

Podávání fondaparinuxu dětem do 17 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Fondaparinux se podává hlubokou subkutánní injekcí pacientovi vleže. Místa vpichu by měla být střídána mezi levou a pravou anterolaterální a levou a pravou posterolaterální břišní stěnou. Aby se při použití předplněné injekční stříkačky zabránilo ztrátě léčivého přípravku, nevytlačujte ze stříkačky před použitím vzduchovou bublinu. Celá délka jehly by měla být zavedena kolmo do kožní řasy držené mezi palcem a ukazovákem; kožní řasa by měla být držena po celou dobu injekce.

Další informace o použití přípravku, zacházení s ním a o jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo některou z pomocných látek tohoto přípravku
- aktivní klinicky významné krvácení
- akutní bakteriální endokarditida
- těžké poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Fondaparinux je určen pouze k subkutánnímu podání. Nepodávejte intramuskulárně.

Jsou omezené zkušenosti s léčbou fondaparinuxem u hemodynamicky nestabilních pacientů a nejsou žádné zkušenosti u pacientů vyžadujících trombolýzu, embolektomii nebo zavedení filtru do duté žíly.

Krvácení

Fondaparinux by měl být užíván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, jako např. vrozená nebo získaná krvácivá onemocnění (tj. počet destiček < 50 000/mm³), aktivní vředová gastrointestinální choroba, nedávné intrakraniální krvácení nebo stav krátce po operaci mozku, páteře nebo očí a u zvláštních skupin pacientů, jak je uvedeno níže.

Stejně jako u ostatních antikoagulancií by fondaparinux měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok (před < 3 dny) a pouze pokud byla provedena chirurgická hemostáza.

Látky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by neměly být podávány současně s fondaparinuxem. Tyto látky zahrnují desirudin, fibrinolytika, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidy nebo nízkomolekulární heparin (LMWH). Pokud je třeba, měla by být během léčby VTE v souladu s informacemi bodu 4.5 podávána současná terapie antagonisty vitamínu K. Ostatní protideštičkové léčivé přípravky (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin nebo klopidoogrel) a nesteroidní antiflogistika by měla být podávána s opatrností. Pokud je současné podání nutné, je nezbytné pečlivé monitorování.

Míšní/Epidurální anestézie

U pacientů užívajících fondaparinux v léčbě VTE by spíše než v profylaxi by v případě chirurgických zákroků neměla být použita míšní/epidurální anestézie.

Starší pacienti

U starší populace existuje zvýšené riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že funkce ledvin se obecně snižuje s věkem, může u starších pacientů docházet ke sníženému vylučování a zvýšené expozici fondaparinuxu (viz bod 5.2). Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným

dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE a ve věku < 65 let, 65-75 let a > 75 let byl 3,0%, 4,5% a 6,5%. Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,5%, 3,6% a 8,3%, zatímco výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 5,5%, 6,6% a 7,4%. Fondaparinux by měl být u starších pacientů podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Nízká tělesná hmotnost

Klinická zkušenost je omezená u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg. Fondaparinux by u této populace měl být užíván s opatrností v denní dávce 5 mg (viz bod 4.2 a 5.2).

Poškození ledvin

Riziko krvácení se zvyšuje se zhoršujícím se poškozením ledvin. Je známo, že fondaparinux je převážně vylučován ledvinami. Výskyt krvácivých příhod u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem v léčbě DVT nebo PE s normální funkcí ledvin, mírným poškozením ledvin, středně těžkým poškozením ledvin a těžkým poškozením ledvin byl 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) a 14,5% (8/55). Odpovídající výskyt u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem enoxaparinu v léčbě DVT byl 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) a 11,1% (2/18), a u pacientů léčených doporučeným dávkovacím režimem nefrakcionovaného heparinu v léčbě PE byl 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) a 10,7% (3/28).

Fondaparinux je kontraindikován při závažném poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a měl by být užíván s opatrností u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Trvání léčby by nemělo překročit dobu hodnocenou během klinických studií (průměrně 7 dní) (Viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neexistuje žádná zkušenost v podskupině pacientů jak s vysokou tělesnou hmotností (>100 kg), tak se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min). Fondaparinux by u těchto pacientů měl být užíván s opatrností. Po počáteční denní dávce 10 mg může být zváženo snížení denní dávky na 7,5 mg, podle farmakokinetického modelování (viz bod 4.2).

Těžké poškození jater: podávání fondaparinuxu by mělo být zváženo u pacientů s těžkým poškozením jater kvůli zvýšenému riziku krvácení z důvodu nedostatku koagulačních faktorů (viz bod 4.2).

Pacienti s heparinem vyvolanou trombocytopenií: Fondaparinux se neváže na destičkový faktor 4 a nereaguje zkříženě se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií (HIT) typu II. Účinnost a bezpečnost fondaparinuxu nebyla dosud u pacientů s HIT typu II formálně studována.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko krvácení zvyšuje současné podávání fondaparinuxu a látek, které mohou zvyšovat riziko hemorhagie (viz bod 4.4).

V klinických studiích prováděných s fondaparinuxem neinteragují perorální antikoagulantia (warfarin) s farmakokinetikou fondaparinuxu; při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval protrombinový čas (INR) warfarinu.

Inhibitory destiček (kyselina acetylsalicylová), NSAID (piroxikam) a digoxin farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivnily. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux neovlivňoval dobu krvácení při léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo piroxikamem, ani farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj vzhledem k omezené expozici. Fondaparinux by neměl být předepisován těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytné.

Fondaparinux je vylučován do potkaního mléka, ale není známo, zda je fondaparinux vylučován do lidského mateřského mléka. Kojení se nedoporučuje během léčby fondaparinuxem. Perorální absorpce dítětem je však nepravděpodobná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost fondaparinuxu byla hodnocena u 2 517 pacientů léčených pro žilní tromboembolismus a léčených fondaparinuxem po dobu průměrně 7 dnů. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly krvácivé komplikace (viz bod 4,4).

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt dle hlášení zkoušejícího přinejmenším mohl souviset s podáváním fondaparinuxu, jsou uvedeny v rámci třídění dle četnosti (velmi časté $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; velmi vzácné $\leq 1/10\,000$) a dle orgánového systému v sestupném pořadí závažnosti

Systémově-orgánová klasifikace dle MedDRA	Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro žilní tromboembolismus ¹
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté: krvácení (gastrointestinální, hematurie, hematom, epistaxe, hemoptýza, utero-vaginální krvácení, hemartroza, oční, purpura, modřiny) Méně časté: anémie, trombocytopenie Vzácné: jiné krvácení (jaterní, retroperitoneální, nitrolební/nitromozkové), trombocytémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné: alergické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné: zvýšení nebílkovinného dusíku (Npn) ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté: bolest hlavy Vzácné: závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté: nauzea, zvracení
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Méně časté: abnormální jaterní testy
<i>Poruchy kůže a podkoží</i>	Vzácné: erytematózní vyrážka
<i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i>	Méně časté: bolest, otok Vzácné: reakce v místě injekce

(1) ojedinělé nežádoucí účinky nebyly zvažovány, s výjimkou medicínsky relevantních.

(2) Npn zastupuje dusíkaté nebílkovinné látky jako např. močovinu, kyselinou močovou, aminokyseliny, atd.

4.9 Předávkování

Podávání fondaparinuxu může vést při vyšším než doporučeném dávkování ke zvýšenému riziku krvácení.

Není známo antidotum fondaparinuxu.

Předávkování spojené s krvácivými komplikacemi by mělo vést k přerušení léčby a vyhledání primární příčiny. Mělo by být zvaženo zahájení vhodné terapie, jako je chirurgická hemostáza, krevní převod, transfúze čerstvé plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparinuxu je výsledkem antitrombinem III (antitrombin) zprostředkované selektivní inhibice faktoru Xa. Selektivní vazbou na antitrombin fondaparinux zesiluje (asi 300x) přirozenou neutralizaci faktoru Xa antitrombin. Neutralizace faktoru Xa přerušuje kaskádu srážení krve a inhibuje jak tvorbu trombinu, tak vznik trombu. Fondaparinux nedeaktivuje trombin (aktivovaný faktor II) a nemá žádný vliv na destičky.

V dávkách užívaných k léčbě fondaparinux v klinicky významném rozsahu neovlivňuje běžné koagulační testy, jako aktivovaný parciální trombinový čas (aPTT), aktivovaný čas srážení (ACT) nebo protrombinový čas (PT)/test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v plazmě ani krvácivý čas nebo fibrinolytickou aktivitu. Při vyšších dávkách se mohou vyskytnout mírné změny v aPTT. Při dávce 10 mg použité v interakčních studiích fondaparinux významně neovlivňoval antikoagulační aktivitu (INR) warfarinu.

Fondaparinux zkříženě nereaguje se sérem od pacientů s heparinem vyvolanou trombocytopenií.

Klinické studie

Klinický program fondaparinuxu v léčbě žilní tromboembolie byl vytvořen k prokázání účinnosti fondaparinuxu v léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V kontrolovaných studiích II. a III. fáze bylo studováno přes 4 874 pacientů.

Léčba hluboké žilní trombózy

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s potvrzenou diagnózou akutní symptomatické DVT byl srovnáván fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně s enoxaparinem sodným 1 mg/kg s.c. dvakrát denně. Bylo léčeno celkem 2192 pacientů; v obou skupinách byli pacienti léčeni minimálně 5 dnů a až do 26 dnů (průměrně 7 dnů). Obě léčené skupiny dostávaly terapii antagonistem vitamínu K obvykle započatou během 72 hodin po prvním podání léčiva, která pokračovala po 90 ± 7 dnů, s pravidelnou úpravou dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint účinnosti se skládal z potvrzené symptomatické vracející se nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem prokázala, že je non-inferior k enoxaparinu (poměr VTE 3,9% a 4,1% resp.).

Větší krvácení během počáteční léčby bylo pozorováno u 1,1% pacientů s fondaparinuxem, ve srovnání s 1,2% pacientů s enoxaparinem.

Léčba plicní embolie

Randomizovaná, otevřená klinická studie byla prováděna u pacientů s akutní symptomatickou PE. Diagnóza byla potvrzena objektivním testováním (scan plic, plicní angiografie nebo spirální CT). Pacienti, u kterých je nutno provést trombolýzu nebo embolektomii nebo zavést filtr do duté žíly, byli vyloučeni. Randomizovaní pacienti mohli být během screeningové fáze předlěčeni nefrakcionovaným heparinem, ale pacienti léčení déle než 24 hodin terapeutickou dávkou antikoagulaancia nebo s nekontrolovanou hypertenzí byli vyloučeni. Fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) nebo 10 mg (tělesná hmotnost > 100 kg) s.c. jednou denně byla srovnávána s i.v. bolusem nefrakcionovaného heparinu (5000 IU) následovaným kontinuální i.v. infuzí nastavenou k udržení aPTT na 1,5 – 2,5 násobku kontrolní hodnoty. Celkem bylo léčeno 2184 pacientů; pro obě skupiny platí, že pacienti byli léčeni minimálně 5 dnů a až do 22 dnů (průměrně 7 dnů). Pacienti v obou skupinách byli léčeni antagonistou vitamínu K, započatou většinou 72 hodin po podání první dávky hodnoceného léčiva, a pokračovali 90 ± 7 dní, při pravidelné úpravě dávkování k dosažení INR 2-3. Primární endpoint pro hodnocení účinnosti byla kombinace potvrzené symptomatické opakované nefatální VTE a fatální VTE hlášené do Dne 97. Léčba fondaparinuxem nevykazovala nižší účinnost než nefrakcionovaný heparin (poměr VTE 3,8% k 5%, resp.)

Větší krvácení v průběhu počáteční léčebné periody bylo pozorováno u 1,3% pacientů léčených fondaparinuxem, ve srovnání s 1,1% pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparinuxu je odvozena od plazmatických koncentrací fondaparinuxu, kvantitativně určených pomocí aktivity faktoru anti Xa. Pouze fondaparinux může být použit ke kalibraci anti-Xa assay (mezinárodní standardy heparinu nebo LMWH nejsou pro toto použití vhodné). Výsledkem je určení koncentrace fondaparinuxu v miligramech (mg).

Absorpce

Po subkutánním podání se fondaparinux kompletně a rychle vstřebává (absolutní biologická dostupnost je 100%). Po jednorázovém subkutánním injekčním podání 2,5 mg fondaparinuxu mladým zdravým jedincům nastupuje vrchol plazmatické koncentrace (průměrná $C_{\max} = 0,34$ mg/l) za 2 hod. po podání. Plazmatická koncentrace odpovídající polovině průměrné koncentrace $C_{\max}$ je dosaženo 25 minut po podání.

U starších zdravých osob je farmakokinetika fondaparinuxu lineární v rozmezí od 2 do 8 mg při subkutánním podání. Při podávání jedenkrát denně je rovnovážný stav hladiny v plazmě dosažen za 3 až 4 dny při 1,3násobném vzestupu $C_{\max}$ a AUC.

Odhady průměrných hodnot farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu léčených fondaparinuxem 2,5 mg jedenkrát denně jsou:

$C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,39$ (31%), $T_{\max}(\text{h}) - 2,8$ (18%) a $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,14$ (56%). U pacientů se zlomeninou kyčle, v souvislosti s jejich vyšším věkem, jsou plazmatické koncentrace fondaparinuxu v rovnovážném stavu: $C_{\max}(\text{mg/l}) - 0,50$ (32%), $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,19$ (58%).

Během terapie hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo u pacientů, kteří dostávali fondaparinux 5 mg (tělesná hmotnost < 50 kg), fondaparinux 7,5 mg (tělesná hmotnost 50 -100 kg včetně) a fondaparinux 10 mg (tělesná hmotnost >100 kg) jednou denně v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dosaženo shodných výsledků napříč všemi hmotnostními kategoriemi. Stanovené průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů (CV%) fondaparinuxu v ustáleném stavu u pacientů s VTE užívajících navrhovanou léčebnou dávku fondaparinuxu jednou denně jsou: $C_{\max}(\text{mg/l}) - 1,41$ (23%), $T_{\max}(\text{h}) - 2,4$ (8%) a $C_{\min}(\text{mg/l}) - 0,52$ (45 %). Související 5. a 95. percentil je 0,97 a 1,92 pro $C_{\max}(\text{mg/l})$ a 0,24 a 0,95 pro $C_{\min}(\text{mg/l})$.

Distribuce

Distribuční objem fondaparinuxu je limitován (7-11 litrů). *In vitro* se fondaparinux vysoce a specificky váže na protein antitrombin, vazbou dávkově závislou na plazmatické koncentraci (98,6% až 97,0% v rozmezí koncentrace od 0,5 do 2 mg/l).

Fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické proteiny, včetně destičkového faktoru 4 (PF4).

Poněvadž fondaparinux se významně neváže na jiné plazmatické bílkoviny než antitrombin, nepředpokládají se žádné interakce v důsledku vzájemného vytěsňování s jinými léčivými přípravky.

Metabolismus

Ačkoliv to není vyhodnoceno, není prokázáno, že by se fondaparinux metabolizoval, a zejména neexistuje žádný důkaz existence aktivních metabolitů.

Fondaparinux neinhibuje CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhledem k tomu se neočekává, že bude interagovat s ostatními léčivými přípravky *in vivo* inhibicí zprostředkovanou metabolismem CYP.

Exkrece/Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je okolo 17 hodin u zdravých mladých osob a okolo 21 hodin u zdravých starších osob. Fondaparinux je vylučován do 64 – 77% ledvinami v nezměněné podobě.

Speciální skupiny pacientů

Děti- fondaparinux nebyl zkoumán u této skupiny.

Starší pacienti- renální funkce mohou klesat s věkem, eliminační kapacita pro fondaparinux může být tedy u starších pacientů redukována. U pacientů > 75 let podstupujících ortopedickou operaci a léčených fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně byla odhadovaná plazmatická clearance snížena přibližně 1,2 až 1,4krát nižší než u pacientů < 65 let. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Poškození ledvin- ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min) podstupujícími ortopedickou operaci a léčenými fondaparinuxem 2,5 mg jednou denně, u pacientů s mírným poškozením ledvin (clearance kreatininu 50 až 80 ml/min) je plazmatická clearance nižší 1,2 až 1,4krát a u pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je průměrně 2krát nižší. U závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je plazmatická clearance přibližně 5krát nižší než u normálních ledvinných funkcí. Odpovídající konečné hodnoty poločasů byly 29 hod. u středně závažného poškození a 72 hodin u pacientů se závažným poškozením ledvin. Podobný rozdíl byl pozorován i u pacientů léčených pro DVT a PE.

Tělesná hmotnost- plazmatická clearance fondaparinuxu stoupá s tělesnou hmotností (vzestup o 9% na 10 kg).

Pohlaví- po zohlednění tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné pohlavní rozdíly.

Rasa- Prospektivně nebyly prováděny žádné studie farmakokinetických rozdílů mezi rasami. Nicméně studie provedené v Asii (Japonsku) u zdravých osob neodhalily rozdíl ve farmakokinetických profilech ve srovnání se zdravými bělochy. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl plazmatické clearance mezi černochoy a bělochy podstupujícími ortopedické operace.

Poškození jater-farmakokinetika fondaparinuxu nebyla při poškození jater hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční

toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko, ale neposkytují adekvátní dokumentaci bezpečnostního rozpětí vzhledem k omezené expozici u zvířecích druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněný válec (1 ml) spojený s jehlou kalibru 27 x 12,7 mm a jsou zazátkované chlorbutylovou elastickou pístovou zátkou.

Quixidar 10 mg/0,8 ml je dostupná v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách s fialovým automatickým bezpečnostním systémem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní injekce je podávána stejným způsobem jako klasickou injekční stříkačkou.

Parenterální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky látky a nemá změněnou barvu.

Návod na aplikaci pacientem je uveden v příbalové informaci.

Systém chrániče jehly předplněné injekční stříkačky s Quixidarem s automatickým bezpečnostním systémem byl navržen tak, aby zabránil poranění hrotem jehly po vstříknutí.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek je pouze na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/015-017, 020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 21. března 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Glaxo Wellcome Production
1 rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Francie

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok
Fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,3 ml) obsahuje 1,5 mg sodné soli fondaparinuxu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/005 – 2 předplněné stříkačky
EU/1/02/207/006 – 7 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/007 – 10 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/008 – 20 předplněných stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekce
fondaparinuxum natrium

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok
Fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg sodné soli fondaparinuxu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/001 – 2 předplněné stříkačky
EU/1/02/207/002 – 7 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/003 – 10 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/004 – 20 předplněných stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekční roztok
Fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,4 ml) obsahuje 5 mg sodné soli fondaparinuxu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost pod 50 kg.

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/009 – 2 předplněné stříkačky
EU/1/02/207/010 – 7 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/011 – 10 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/018 – 20 předplněných stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok
Fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,6 ml) obsahuje 7,5 mg sodné soli fondaparinuxu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost 50 – 100 kg

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/012 – 2 předplněné stříkačky
EU/1/02/207/013 – 7 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/014 – 10 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/019 – 20 předplněných stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekce
fondaparinuxum natrium

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekční roztok
Fondaparinuxum natricum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,8 ml) obsahuje 10 mg sodné soli fondaparinuxu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekci, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekční roztok, 2 předplněné injekční stříkačky s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 7 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 10 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem
Injekční roztok, 20 předplněných injekčních stříkaček s automatickým bezpečnostním systémem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tělesná hmotnost nad 100 kg.

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/207/015 – 2 předplněné stříkačky
EU/1/02/207/016 – 7 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/017 – 10 předplněných stříkaček
EU/1/02/207/020 – 20 předplněných stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekce
fondaparinuxum natricum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekční roztok fondaparinuxum natricum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Quixidar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Quixidar užívat
3. Jak se přípravek Quixidar užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Quixidar uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Quixidar je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).

Quixidar obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa v krvi a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (*trombózy*) v cévách.

Quixidar je používán k:

- prevenci tvorby krevních sraženin v cévách nohou a plic po ortopedických operacích, jako je operace kyčle nebo kolene nebo po břišních operacích.
- prevenci tvorby krevních sraženin během a krátce po období omezené pohyblivosti způsobené akutním onemocněním.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Quixidar:

- **jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku přípravku Quixidar**
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin.

→ Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, oznamte to svému lékaři. V těchto situacích **nesmíte** Quixidar užívat.

Zvláštní opatření při použití přípravku Quixidar je zapotřebí:

Před zahájením léčby přípravkem Quixidar, musí být Váš lékař informován:

- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení (*hemoragie*), jako je:**
 - žaludeční vřed,

- **krvácivé onemocnění,**
 - **čerstvé krvácení do mozku (nitrolební krvácení),**
 - **jste krátce po operaci mozku, míchy nebo očí;**
 - **jestliže máte závažné onemocnění jater;**
 - **jestliže máte onemocnění ledvin;**
 - **jestliže vám je 75 let nebo více;**
 - **jestliže vážíte méně než 50 kg.**
- Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte svému lékaři.**

Použití u dětí

Přípravek Quixidar nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, **které užíváte nebo jste užíval (a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.** Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Quixidar nebo naopak mohou být ovlivněny přípravkem Quixidar.

Těhotenství a kojení

Přípravek Quixidar nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení se během léčby přípravkem Quixidar nedoporučuje.

Jestliže jste **těhotná** nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná nebo jestliže **kojíte**:

→ **oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Důležité informace o některých složkách přípravku Quixidar

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UŽÍVÁ?

Vždy užívejte přípravek Quixidar **přesně** podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý (á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka je 2,5 mg jedenkrát denně. Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jestliže máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně.

Jak se Quixidar podává

- Quixidar se podává injekcí pod kůži (subkutánně) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, které potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 2,5 mg a 1,5 mg. **"Návod k použití" krok-za-krokem je uveden na konci této příbalové informace.**
- **Nevstříkujte Quixidar do svalů.**

Jak dlouho se Quixidar podává

Léčba Quixidarem pokračuje tak dlouho, jak vám řekl lékař, poněvadž Quixidar zabraňuje rozvoji závažných stavů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Quixidar, než jste měl(a)

Kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Quixidar

- **Užijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.**

Nepřestávejte užívat přípravek Quixidar bez porady s lékařem

Jestliže ukončíte léčbu dříve, než vám řekl lékař, riskujete rozvoj krevní sraženiny v žíle vaší nohy nebo v plicích. **Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Quixidar nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **u více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Quixidar.

- **krvácení** (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní)
- **anémie** (snížení počtu červených krvinek).

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Quixidar.

- modřiny nebo otok (*edém*)
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve),
- zvýšení některých látek (*enzymů*) vytvářených v játrech.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Quixidar

- alergická reakce
- vnitřní krvácení do mozku nebo břišní dutiny
- úzkost nebo zmatenost
- bolest hlavy
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlak
- ospalost nebo únava
- zrudnutí v obličeji
- kašel
- bolest nohou nebo bolest žaludku
- průjem nebo zácpa
- trávicí obtíže
- infekce v ráně
- zvýšení bilirubinu (látky vytvářené v játrech) v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi.

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky

→**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud Vás obtěžuje, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

5. JAK PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Chraňte před mrazem.
- Přípravek Quixidar nemusí být uchováván v ledniče.

Neužívejte Quixidar:

- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje částičky látky nebo změnil barvu;
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená;
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

Likvidace injekčních stříkaček

Léčivé přípravky a injekční stříkačky se **nesmí** vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Quixidar obsahuje

- Léčivou látkou je fondaparinuxum natricum 1,5 mg v 0,3 ml injekčního roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH.

Quixidar neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

Jak přípravek Quixidar vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Quixidar je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách pro jedno použití s automatickým bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití. Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velká Británie

Výrobce:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francie

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

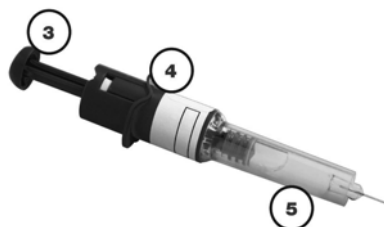
Přípavek již není registrován

Jednotlivé části bezpečnostní stříkačky

- ① Neohebný chránič jehly
- ② Klobouček
- ③ Píst
- ④ Místo pro úchop prsty
- ⑤ Ochranná trubice



Stříkačka PŘED POUŽITÍM



Stříkačka PO POUŽITÍ



NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU QUIXIDAR „KROK ZA KROKEM“

Instrukce k podávání

1. **Umyjte si důkladně ruce** mýdlem a vodou a utřete je do sucha.
2. **Vyjměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:**
 - ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
 - roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
 - injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena



3. **Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.**

Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek A). **Střídejte levou a pravou dolní stranu břicha** při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce. Jestliže není možné injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetrovatelkou nebo lékařem.



Obrázek A

4. **Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.**

5. **Uchopte jednou rukou pevně tělo stříkačky.**

Tahem odstraňte klobouček, který chrání píst (obrázek B). Pístový klobouček odložte.



6. **Odstraňte chránič jehly**, nejprve točením a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek C). **Chránič jehly odložte.**

Důležité upozornění

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.**

Obrázek B



7. **Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu.** Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek D).



8. **Uchopte pevně stříkačku v místě pro úchop prsty.** Zaveďte celou délku jehly kolmo (pod úhlem 90°) do kožní řasy (obrázek E).

Obrázek D



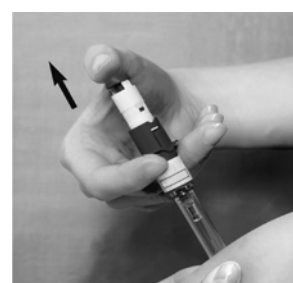
9. **Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde.** Toto bude aktivovat systém automatické ochrany jehly (obrázek F).

Obrázek E



10. **Uvolněte píst** a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do ochranné trubice, kde bude trvale uzamčena (obrázek G).

Obrázek F



Obrázek G

Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok fondaparinuxum natrium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Quixidar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Quixidar užívat
3. Jak se přípravek Quixidar užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Quixidar uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Quixidar je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).

Quixidar obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa v krvi, a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (trombózy) v cévách.

Quixidar je používán k:

- - prevenci tvorby krevních sraženin v cévách nohou a plic po ortopedických operacích, jako je operace kyčle nebo kolene nebo po břišních operacích
- - prevenci tvorby krevních sraženin během a krátce po období omezené pohyblivosti způsobené akutním onemocněním
- - léčbě určitých typů srdečních záchvatů a těžké anginy pectoris (bolest způsobená zúžením srdečních tepen).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Quixidar:

- **jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku přípravku Quixidar**
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin**

→ Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte** Quixidar užívat.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Quixidar je zapotřebí:

Před zahájením léčby přípravkem Quixidar musí být Váš lékař informován:

- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení (*hemoragie*), jako je:**

- **žaludeční vřed,**
 - **krvácivé onemocnění,**
 - **čerstvé krvácení do mozku** (nitrolební krvácení),
 - **jste krátce po operaci mozku, míchy nebo očí;**
 - jestliže máte závažné onemocnění jater;
 - **jestliže máte onemocnění ledvin;**
 - **jestliže vám je 75 let nebo více;**
 - **jestliže vážíte méně než 50 kg.**
- Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Použití u dětí

Přípravek Quixidar nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval (a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Quixidar a naopak mohou být ovlivněny přípravkem Quixidar.

Těhotenství a kojení

Přípravek Quixidar nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení se během léčby přípravkem Quixidar nedoporučuje. Jestliže jste **těhotná** nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná nebo jestliže **kojíte:**

→ **Poznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Důležité informace o některých složkách přípravku Quixidar

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Quixidar přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý (á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka je 2,5 mg jedenkrát denně. Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jestliže máte onemocnění ledvin, může být dávka snížena na 1,5 mg jedenkrát denně.

Jak se Quixidar podává

- Quixidar se podává injekcí pod kůži (subkutánně) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesné množství dávky, které potřebujete. K dispozici jsou stříkačky s obsahem dávky o velikosti 2,5 mg a 1,5 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.** Při léčbě některých typů srdečních záchvatů Vám může být první dávka podána do žíly (*intravenózně*).
- Nevstříkujte Quixidar do svalu.

Jak dlouho se Quixidar podává

Léčba Quixidarem pokračuje tak dlouho, jak vám řekl lékař, poněvadž Quixidar zabraňuje rozvoji závažných stavů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Quixidar, než jste měl(a)

Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Quixidar

- **Užijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**

- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat**, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Nepřestávejte užívat přípravek Quixidar bez porady s lékařem

Jestliže ukončíte léčbu dříve, než vám řekl lékař, riskujete rozvoj krevní sraženiny v žíle vaší nohy nebo v plicích. Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Quixidar nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit u **více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Quixidar.

- krvácení (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, z dásní)
- anémie (snížení počtu červených krvinek)

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Quixidar.

- modřiny nebo otok (*edém*)
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- bolest na hrudi
- dušnost
- vyrážka nebo svědění
- prosakování tekutiny z operační rány
- horečka
- snížení nebo zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení některých látek (enzymů) vytvářených v játrech.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Quixidar.

- alergická reakce
- vnitřní krvácení do mozku nebo břišní dutiny
- úzkost nebo zmatenost
- bolest hlavy
- mdloby nebo závratě, nízký krevní tlak
- ospalost nebo únava
- zrudnutí v obličeji
- kašel
- bolest nohou nebo bolest žaludku
- průjem nebo zácpa
- trávicí obtíže
- infekce v ráně
- zvýšení bilirubinu (látky vytvářené v játrech) v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky

→**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud Vás obtěžuje, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

5. JAK PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Chraňte před mrazem.
- Přípravek Quixidar nemusí být uchováván v chladničce.

Neužívejte Quixidar:

- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje jakékoli částičky nebo změnil barvu
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

Likvidace injekčních stříkaček:

Léčivé přípravky a injekční stříkačky se **nesmí** vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Quixidar obsahuje

- Léčivou látkou je sodná sůl fondaparinuxu 2,5 mg v 0,5 ml injekčního roztoku.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný k úpravě pH.

Quixidar neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

Jak přípravek Quixidar vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Quixidar je čirý a bezbarvý injekční roztok. Je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách pro jedno použití s automatickým modrým bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití. Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velká Británie

Výrobce:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francie

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

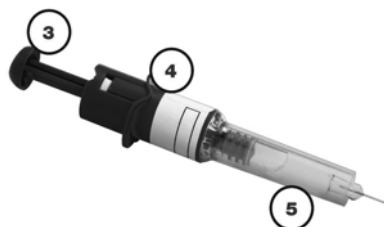
Πřípavek již není registrován

Jednotlivé části bezpečnostní stříkačky

- ① Neohebný chránič jehly
- ② Klobouček
- ③ Píst
- ④ Místo pro úchop prsty
- ⑤ Ochranná trubice



Stříkačka PŘED POUŽITÍM



Stříkačka PO POUŽITÍ



NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU QUIXIDAR „KROK ZA KROKEM“ Instrukce k podávání

1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.

2. Vyjměte injekční stříkačku z obalu a zkontrolujte, že:

- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.

Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm od pupku (obrázek A). Střídejte levou a pravou

dolní stranu břicha při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce.

Jestliže není možné

injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetřovatelkou nebo lékařem.



Obrázek A

4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.

5. Uchopte jednou rukou pevně tělo stříkačky.

Tahem odstraňte klobouček, který chrání píst (obrázek B). Pístový klobouček odložte.

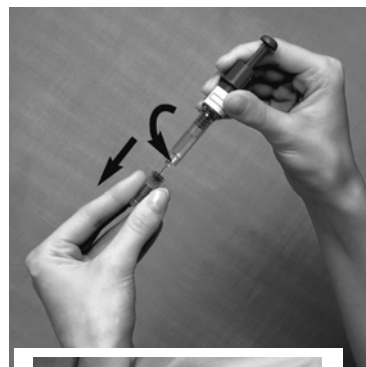


b
Obrázek B

6. **Odstraňte chránič jehly**, nejprve točením a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek C). **Chránič jehly odložte.**

Důležité upozornění

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce** – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva. Obrázek C



7. **Jemně sevřete kůži, která byla očištěna, a udělejte řasu.** Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek D).



Obrázek D

8. **Uchopte pevně stříkačku v místě pro úchop prsty.** Zaveďte celou délku jehly kolmo do kožní řasy (obrázek E).



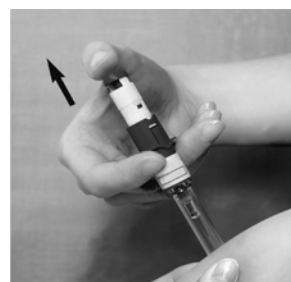
Obrázek E

9. **Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde.** Toto bude aktivovat systém automatické ochrany jehly (obrázek F).



Obrázek F

10. **Uvolněte píst** a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do ochranné trubice, kde bude trvale uzamčena (obrázek G).



Obrázek G

Nevyhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekční roztok
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekční roztok
Quixidar 10 mg/0,8 ml injekční roztok
fondaparinuxum natrium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Quixidar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Quixidar užívat
3. Jak se přípravek Quixidar užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Quixidar uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Quixidar je lék, který pomáhá zabránit vzniku krevních sraženin v cévách (*antitrombotický přípravek*).

Quixidar obsahuje syntetickou sloučeninu, která se nazývá sodná sůl fondaparinuxu. Tato látka potlačuje účinek srážlivého faktoru Xa v krvi a tím zabraňuje tvorbě nežádoucích krevních sraženin (*trombózy*) v cévách.

Quixidar se používá k léčení pacientů s krevními sraženinami v cévách nohou (*hluboká žilní trombóza*) a/nebo v cévách plic (*plicní embolie*).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Quixidar:

- **jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na sodnou sůl fondaparinuxu nebo na kteroukoliv další složku přípravku Quixidar**
- **jestliže nadměrně krvácíte**
- **jestliže máte bakteriální infekci srdce**
- **jestliže máte velmi závažné onemocnění ledvin**

→ Pokud si myslíte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři**. V těchto situacích **nesmíte** Quixidar užívat.

Zvláštní opatření při použití přípravku Quixidar je zapotřebí:

Před zahájením léčby přípravkem Arixtra, musí být Váš lékař informován:

- **jestliže máte riziko nekontrolovatelného krvácení (*hemoragie*), jako je:**
 - žaludeční vřed,
 - krvácivé onemocnění,

- čerstvé krvácení do mozku (*nitrolební krvácení*),
 - jste krátce po operaci mozku, míchy nebo očí;
 - jestliže máte závažné onemocnění jater;
 - jestliže máte onemocnění ledvin;
 - jestliže vám je 75 let nebo více.
- Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Použití u dětí

Přípravek Arixtra nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 17 let.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval (a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Některé jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Quixidar nebo naopak mohou být ovlivněny přípravkem Quixidar.

Těhotenství a kojení

Přípravek Quixidar nesmí být podáván těhotným ženám, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení se během léčby přípravkem Quixidar nedoporučuje.

Jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná nebo jestliže kojíte:

→ **oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Důležité informace o některých složkách přípravku Quixidar

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jednotlivé dávce a množství sodíku je tedy zanedbatelné.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Quixidar podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý (á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše tělesná hmotnost	Obvyklá dávka
Méně než 50 kg	5 mg jedenkrát denně
50 kg až 100 kg	7,5 mg jedenkrát denně
Více než 100 kg	10 mg jedenkrát denně. Tato dávka může být snížena na 7,5 mg jedenkrát denně, pokud máte středně závažné onemocnění ledvin

Tato dávka se podává každý den přibližně ve stejnou dobu.

Jak se Quixidar podává

- Quixidar se podává injekcí pod kůži (*subkutánně*) do kožní řasy v dolní břišní oblasti. Přípravek je podáván pomocí předplněných injekčních stříkaček, které obsahují přesnou dávku, kterou potřebujete. K dispozici jsou injekční stříkačky s obsahem dávky o velikosti 5 mg, 7,5 mg a 10 mg. **Návod k použití „krok-za-krokem“ je uveden na konci této příbalové informace.**
- **Nevstříkujte** Quixidar do svalu (intramuskulárně).

Jak dlouho se Quixidar podává

Léčba Quixidarem pokračuje tak dlouho, jak vám řekl lékař, poněvadž Quixidar zabraňuje rozvoji závažných stavů.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Quixidar, než jste měl(a)

Kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka kvůli zvýšenému riziku krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Quixidar

- **Užijte dávku hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.**
- **Jestliže si nejste jistý(á) co dělat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.**

Nepřestávejte užívat přípravek Quixidar bez porady s lékařem

Jestliže ukončíte léčbu dříve, než vám řekl lékař, krevní sraženina nemusí být ještě dostatečně vyléčena a riskujete též rozvoj nové krevní sraženiny v žíle vaší nohy nebo v plicích. Před skončením léčby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Quixidar, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **u více než 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Quixidar

- krvácení (například z operační rány, z existujícího žaludečního vředu, krvácení z nosu, modřiny).

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Quixidar

- otok (*edém*)
- bolest hlavy
- bolest
- pocit nevolnosti nebo zvracení (*nauzea nebo vomitus*)
- snížení počtu červených krvinek (*anémie*)
- snížení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení určitých látek (*enzymů*) vytvářených v játrech.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Quixidar

- alergická reakce
- vnitřní krvácení do mozku nebo břišní dutiny
- vyrážka
- bolest a otok v místě injekce
- zvýšení počtu krevních destiček (krevní tělíska nezbytná pro srážlivost krve)
- zvýšení nebilkovinného dusíku v krvi.

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky

→**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud Vás obtěžuje, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

5. JAK PŘÍPRAVEK QUIXIDAR UCHOVÁVATU

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Chraňte před mrazem.
- Přípravek Quixidar nemusí být uchováván v lednici.

Neužívejte Quixidar:

- po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici.
- jestliže jste si všiml(a), že roztok obsahuje částechky látky nebo změnil barvu;
- jestliže jste si všiml(a), že stříkačka je poškozená;
- jestliže jste otevřel(a) stříkačku a nemáte v úmyslu ji použít ihned.

Likvidace injekčních stříkaček

Léčivé přípravky a injekční stříkačky se **nesmí** vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE**Co přípravek Quixidar obsahuje****Léčivou látkou je:**

- fondaparinuxum natricum 5 mg v 0,4 ml injekčního roztoku
- fondaparinuxum natricum 7,5 mg v 0,6 ml injekčního roztoku
- fondaparinuxum natricum 10 mg v 0,8 ml injekčního roztoku

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, voda na injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH.

Quixidar neobsahuje žádné složky připravené ze zvířecího materiálu.

Jak přípravek Quixidar vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Quixidar je čirý a bezbarvý až nažloutlý injekční roztok. Je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách s automatickým bezpečnostním systémem napomáhajícím zabránění poranění hrotem jehly po použití.

Je dostupný v balení po 2, 7, 10 a 20 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velká Británie

Výrobce:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francie

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Pro další informace o tomto přípravku prosím kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

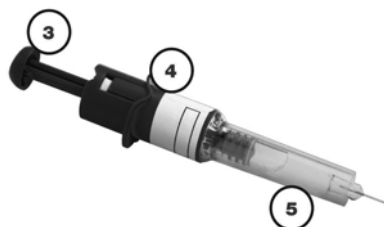
Přípavek již není registrován

Jednotlivé části bezpečnostní stříkačky

- ① Neohebný chránič jehly
- ② Klobouček
- ③ Píst
- ④ Místo pro úchop prsty
- ⑤ Ochranná trubice



Stříkačka PŘED POUŽITÍM



Stříkačka PO POUŽITÍ



NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU ARIXTRA „KROK ZA KROKEM“

Instrukce pro podávání

1. Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou a utřete je do sucha.

2. Vyjměte injekční stříkačku z krabičky a zkontrolujte, že:

- ještě neuplynula doba použitelnosti přípravku
- roztok je čirý a bezbarvý a neobsahuje žádné částice
- injekční stříkačka nebyla otevřena nebo poškozena

3. Sedněte si nebo lehněte do pohodlné polohy.

Vyberte si místo v dolní oblasti břicha, nejméně 5 cm

od pupku (obrázek A). Střídejte levou a pravou

dolní stranu břicha při každé injekci. Snížíte tak nepříjemný pocit v místě podání injekce.

Jestliže není možné

injekci aplikovat v dolní oblasti břicha, poraďte se o postupu se svojí ošetřovatelkou nebo lékařem.



Obrázek A

4. Očistěte místo pro injekci tamponem s alkoholem.

5. Uchopte jednou rukou pevně tělo stříkačky.

Tahem odstraňte klobouček, který chrání píst (obrázek B).

Pístový klobouček odložte.



Obrázek B

6. **Odstraňte chránič jehly**, nejprve točením a poté tahem v přímém směru od těla stříkačky (obrázek C). **Chránič jehly odložte.**

Důležité upozornění

- **Nedotýkejte se jehly** nebo nedovolte, aby přišla do kontaktu s nějakým povrchem před podáním injekce.
- Přítomnost malé vzduchové bubliny ve stříkačce je normální. **Nezkoušejte odstranit tuto vzduchovou bublinu před podáním injekce – mohlo by dojít ke ztrátě části léčiva.** Obrázek



7. **Jemně sevřete kůži**, která byla očištěna, a **udělejte řasu**. Držte řasu mezi palcem a ukazováčkem v průběhu celé aplikace (obrázek D).



Obrázek D

8. **Uchopte pevně stříkačku v místě pro úchop prsty.** Zaveďte celou délku jehly kolmo do kožní řasy (obrázek E).



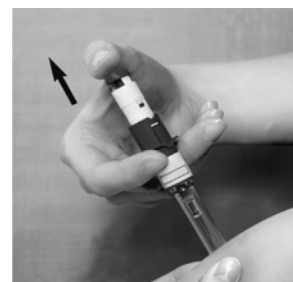
Obrázek E

9. **Vstříkněte CELÝ obsah stříkačky stlačením pístu, jak nejdále to jde.** Toto bude aktivovat systém automatické ochrany jehly (obrázek F).



Obrázek F

10. **Uvolněte píst** a jehla bude automaticky vytažena z kůže a vtažena do ochranné trubice, kde bude trvale uzamčena (obrázek G).



Obrázek G

Nevhazujte použitou injekční stříkačku do domácího odpadu. Zlikvidujte použitou stříkačku podle instrukcí svého lékaře nebo lékárníka.