

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,3 ml) indeholder 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjælpestof(fer): Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik.

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos patienter, som gennemgår abdominalkirurgi, med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx ved abdominalcancer (se pkt.5.1).

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos medicinske patienter, som skønnes at være i højriskogruppen, og som er immobiliserede på grund af akut sygdom såsom hjerteinsufficiens og/eller akutte respirationssygdomme og/eller akut infektiøs eller inflammatorisk sygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Patienter, der gennemgår større ortopædisk eller abdominal operation

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg én gang daglig, som indgives postoperativt som subkutan injektion.

Startdosis bør gives 6 timer postoperativt, forudsat der er tilfredsstillende hæmostase.

Behandlingen skal fortsættes, indtil risikoen for tromboemboliske komplikationer er aftaget. Normalt vil det være, indtil patienten ikke længere er sengeliggende, dvs. mindst 5-9 dage efter operationen. Erfaringen viser, at for patienter der har fået foretaget hoftefrakturkirurgi, er der fortsat risiko for tromboemboliske komplikationer 9 dage efter operationen. Hos disse patienter skal behandlingen med fondaparinux forlænges profylaktisk i op til yderligere 24 dage (se pkt. 5.1).

Medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer ud fra en individuel risikovurdering

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg én gang daglig, der indgives som subkutan injektion. Et behandlingsforløb på 6-14 dage er undersøgt ved klinisk brug hos medicinske patienter (se pkt. 5.1).

Særlige befolkningsgrupper

Hos patienter, der gennemgår en større ortopædisk operation, skal tidspunktet for første injektion af fondaparinux overholdes nøje hos de af patienterne, der er ≥ 75 år og/eller har en legemsvægt < 50 kg og/eller med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance i intervallet 20-50 ml/min.

Den første dosis fondaparinux bør ikke gives tidligere end 6 timer efter incisionslukning. Injektionen må ikke gives, med mindre der er tilfredsstillende hæmostase (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux må ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance < 20 ml/min. (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig for patienter med en kreatininclearance på 20 – 50 ml/min. (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med mildt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min.).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Børn - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Indgivelsesmåde

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- aktiv klinisk betydende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion defineret ved en kreatininclearance < 20 ml/min

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal $< 50.000/\text{mm}^3$), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Samtidig behandling med vitamin K-antagonister bør gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Ved større ortopædiske operationer er det ikke muligt ved samtidig brug af fondaparinux og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur at udelukke forekomsten af epidurale eller spinale hæmatomer, som kan føre til langvarig eller permanent paralys.

Risikoen for disse sjældne hændelser kan være højere ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af andre lægemidler, som påvirker hæmostasen.

Ældre patienter

Den ældre befolkning har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav kropsvægt

Patienter med en kropsvægt < 50 kg har en øget blødningsrisiko. Udskillelse af fondaparinux aftager med vægten. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Fondaparinux udskilles hovedsageligt via nyrerne. Patienter med en kreatininclearance under 50 ml/min har øget risiko for blødning og VTE, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved behandling (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2). Der er kun en begrænset mængde kliniske data tilgængelig for patienter med en kreatininclearance mindre end 30 ml/min.

Alvorligt nedsat leverfunktion

Dosisjustering af fondaparinux er ikke nødvendig. Man skal dog overveje brugen af fondaparinux nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes reducerede koagulationsfaktorer hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux binder ikke til P-koagulationsfaktor 4, og det giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Effekt og sikkerhed af fondaparinux er ikke formelt undersøgt hos patienter med HIT II.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Perorale antikoagulantia (warfarin), trombocytfunctions hæmmende midler (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin har ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier var fondaparinux-dosis (10 mg) højere end anbefalet for de aktuelle indikationer. Fondaparinux udviste ingen indflydelse på warfarins INR-aktivitet eller på blødningstiden ved behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam, ligesom digoxins farmakokinetik ved steady state ikke påvirkedes.

Opfølgende behandling med andre antikoagulantia

Hvis den opfølgende behandling indledes med heparin eller lavmolekylært heparin, skal den første injektion generelt gives dagen efter den sidste injektion af fondaparinux.

Hvis der er behov for opfølgende behandling med vitamin K-antagonist, skal behandlingen med fondaparinux fortsættes, indtil den tilsigtede værdi for INR nås.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, men om fondaparinux udskilles i modermælk hos mennesket vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved administration af fondaparinux 2,5 mg er evalueret efter op til 9 dages behandling hos 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne, hos 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 4 uger efter indgrebet, hos 1407 patienter, der blev behandlet i op til 9 dage i forbindelse med abdominal kirurgi, samt hos 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage.

De bivirkninger, der blev rapporteret af investigator, og som i hvert fald muligvis kan tilskrives fondaparinux, er anført efter hyppigheden af hændelsen (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ < $1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ < $1/100$; sjælden $\geq 1/10.000$ < $1/1.000$; meget sjælden $\leq 1/10.000$) og efter og inden for hver organklasse efter aftagende sværhedsgrad. Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra den kirurgiske og medicinske kontekst.

Systemorganklasse MedDRA	Bivirkninger hos patienter i større ortopædisk operation i underekstremiteterne og eller abdominal kirurgi	Bivirkninger hos medicinske patienter
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Sjælden</i> : postoperativ sårinfektion	
Blod- og lymfesystem	<i>Almindelig</i> : postoperativ blødning, anæmi <i>Ikke almindelig</i> : blødninger (epistaxis, gastrointestinale blødninger, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom), trombocytopeni, purpura, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulationsforstyrrelse	<i>Almindelig</i> : blødninger (hæmatom, hæmaturi, hæmoptyse, gingival blødning) <i>Ikke almindelig</i> : anæmi
Immunsystemet	<i>Sjælden</i> : allergiske reaktioner	
Metabolisme og ernæring	<i>Sjælden</i> : hypokaliæmi	
Nervesystemet	<i>Sjælden</i> : uro, somnolens, vertigo, svimmelhed, hovedpine, konfusion	
Vaskulære sygdomme	<i>Sjælden</i> : hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Sjælden</i> : dyspnø, hoste	<i>Ikke almindelig</i> : dyspnø
Mave-tarmkanalen	<i>Ikke almindelig</i> : kvalme, opkastning <i>Sjælden</i> : mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diaré	
Lever og galdeveje	<i>Ikke almindelig</i> : forhøjet levertal, abnorm leverfunktion <i>Sjælden</i> : bilirubinæmi	
Hud og subkutane væv	<i>Ikke almindelig</i> : udslæt, kløe	<i>Ikke almindelig</i> : udslæt, kløe

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Ikke almindelig:</i> ødem, perifert ødem, feber, sårsekretion <i>Sjælden:</i> bryst smerter, træthed, rødme, hede, smerte i ben, genitale ødemer, synkope	<i>Ikke almindelig:</i> bryst smerter
---	---	---------------------------------------

Fra andre forsøg eller efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret sjældne tilfælde af intrakraniell / intracerebral og retroperitoneal blødning.

4.9 Overdosering

Fondaparinux i doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen. Der er ingen kendt antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaphorese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.
ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske virkninger

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (ATIII)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til ATIII øger fondaparinux ATIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I 2,5 mg dosis påvirker fondaparinux ikke rutine-koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden.

Fondaparinux giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni.

Kliniske studier

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter ved større ortopædkirurgi i underekstremiteterne efter op til 9 dages behandling

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram var tilrettelagt med henblik på at påvise effekten af fondaparinux til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE), dvs. proksimal og distal dyb venetrombose og lungeemboli hos patienter, som skulle have foretaget større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteleds-alloplastik. Over 8.000 patienter (hoftefraktur: n=1711; hoftealloplastik: n=5829; større knæoperationer: n=1367) blev inkluderet i kontrollerede kliniske fase II- og III-studier. Fondaparinux 2,5 mg en gang daglig med første administration 6-8 timer postoperativt blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før kirurgi, eller 30 mg to gange daglig med første administration 12-24 timer efter kirurgi.

En analyse af de samlede data fra disse studier fandt, at det anbefalede dosisregime af fondaparinux vs. enoxaparin medfører et signifikant fald (54 % - med 95 % konfidensinterval, 44-63 %) i

forekomsten af tromboemboliske komplikationer vurderet frem til dag 11 efter indgrebet, uanset den udførte type kirurgi. De fleste endpoint-hændelser blev diagnosticeret ved planlagt flebografi og bestod især af distal dyb venetrombose. Forekomsten af proksimal dyb venetrombose blev dog ligeledes reduceret signifikant. Forekomsten af symptomatiske tromboemboliske komplikationer inklusive lungeemboli var ikke signifikant forskellig i behandlingsgrupperne.

I studier, hvor fondaparinux blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før indgrebet, blev der observeret større blødninger hos 2,8 % af de patienter, der fik fondaparinux i den anbefalede dosering, mens der blev set 2,6 % i enoxaparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter opereret for hoftefraktur med efterfølgende profylakse givet 7 dage plus op til 24 dage

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 737 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 7 ± 1 dag efter operation for hoftefraktur. Efter denne periode blev 656 patienter randomiseret til behandling med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller placebo i yderligere 21 ± 2 dage.

Fondaparinux medførte en signifikant reduktion af den generelle forekomst af venøse tromboemboliske komplikationer sammenlignet med placebo [henholdsvis 3 patienter (1,4 %) kontra 77 patienter (35 %)]. Størstedelen (70/80) af de rapporterede venøse tromboemboliske komplikationer var ikke symptomatiske tilfælde, der blev påvist ved flebografi som dybe venetromboser. Fondaparinux medførte også en signifikant reduktion af forekomsten af symptomatiske, venøse tromboemboliske komplikationer (dyb venetrombose og/eller lungeemboli) [henholdsvis 1 patient (0,3 %) kontra 9 patienter (2,7 %)], herunder to fatale tilfælde af lungeemboli rapporteret i placebogruppen. Der blev rapporteret større blødninger ved operationsstedet, heraf ingen fatale, hos 8 patienter (2,4 %) i behandling med 2,5mg fondaparinux, mens det blev set hos 2 patienter (0,6 %) i placebogruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer (VTE) hos patienter, der gennemgår abdominalkirurgi, med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx ved abdominalcancer

I et dobbeltblindt klinisk forsøg blev 2927 patienter randomiseret til at få fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller dalteparin 5000 IE en gang daglig, dog 2500 IE præoperativt og 2500 IE postoperativt første gang, i $7 + 2$ dage. De primære operationsområder var colon/rektum, ventrikel, lever og galdeblære. 69 % var cancerkirurgi. Patienter, der blev opereret urologisk (ud over nyrene), gynækologisk, laparoskopisk eller i kar, var ikke med i forsøget.

I dette forsøg var forekomsten af VTE i alt 4,6 % (47/1027) med fondaparinux over for 6,1 % (62/1021) med dalteparin: odds risikoreduktion 25,8 % med 95% konfidensinterval -49,7 %-9,5 %. Forskellen i den totale forekomst af VTE i de to grupper, som ikke var statistisk signifikant, skyldtes hovedsageligt en reduktion i asymptomatisk distal DVT. Forekomsten af symptomatisk DVT var den samme i de behandlede grupper, nemlig 6 patienter (0,4 %) i fondaparinuxgruppen over for 5 patienter (0,3 %) i dalteparingruppen. I den store subgruppe af patienter, som gennemgik cancerkirurgi (69 % af patienterne), var forekomsten af VTE 4,7 % i fondaparinuxgruppen mod 7,7 % i dalteparingruppen.

Der blev observeret større blødninger hos 3,4 % af patienterne i fondaparinuxgruppen over for hos 2,4 % i dalteparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer på grund af immobilisering under akut sygdom

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 839 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 6-14 dag. Forsøget omfattede akut syge patienter i aldersgruppen ≥ 60 år, som forventedes at skulle holde sengen i mindst 4 dage, og som var indlagt på grund af kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) og/eller akut respirationssygdom og/eller akut infektiøs eller inflammatorisk sygdom. Fondaparinux nedsatte den generelle forekomst af tromboemboliske komplikationer signifikant sammenlignet med placebo [hhv. 18 patienter (5,6 % og 34 patienter (10,5 %)]. De fleste hændelser var asymptomatisk distal DVT. Endvidere nedsatte fondaparinux signifikant

forekomsten af fatal PE ifølge bedømmelse [hhv. 0 patienter (0,0 %) og 5 patienter (1,2 %)]. I hver gruppe observeredes større blødninger hos 1 patient (0,2 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige $C_{\max}$ -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget $C_{\max}$ og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) og $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Fordeling

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til ATIII-protein, [hvilket giver en plasmakoncentrationsbinding] (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end ATIII, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingsubstitution.

Metabolisme

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Udskillelse/elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper:

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt i denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen, og derfor kan eliminationen af fondaparinux være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædisk operation, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min) er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for

terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance mellem sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Nedsat leverfunktion - Farmakokinetikken af fondaparinux er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksikologi med gentagen indgift og gentoksikologi. På grund af begrænset eksponering er de foreliggende dyreforsøg utilstrækkelige til at påvise eventuel effekt på reproduktionstoksikologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Quixidar fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter med et gult, automatisk sikkerhedssystem. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Quixidar injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/207/005-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Første MT: 21. marts 2002
Fornyelse af MT: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjælpestof(fer): Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er derfor for praktiske formål natriumfri..

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik.

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos patienter, som gennemgår abdominalkirurgi, med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx ved abdominalcancer (se pkt. 5.1).

Forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) hos medicinske patienter, som skønnes at være i højrisikogruppen, og som er immobiliserede på grund af akut sygdom såsom hjerteinsufficiens og/eller akutte respirationssygdomme og/eller akut infektiøs eller inflammatorisk sygdom.

Behandling af ustabil angina eller non-ST segment elevations myokardieinfarkt (UA/NSTEMI) hos patienter, hvor en omgående (< 120 minutter) invasiv behandling (PCI) ikke er indiceret (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandling af ST segment elevations myokardieinfarkt (STEMI) hos patienter, som behandles med fibrinolyse, eller som initielt ikke får andre former for reperfusionsterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Patienter, der gennemgår større ortopædisk eller abdominal operation

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg én gang daglig, som indgives postoperativt som subkutan injektion.

Startdosis bør gives 6 timer postoperativt, forudsat der er tilfredsstillende hæmostase.

Behandlingen skal fortsættes, indtil risikoen for tromboemboliske komplikationer er aftaget. Normalt vil det være, indtil patienten ikke længere er sengeliggende, dvs. mindst 5-9 dage efter operationen. Erfaringen viser, at for patienter, der har fået foretaget hoftefrakturkirurgi, er der fortsat risiko for

tromboemboliske komplikationer 9 dage efter operationen. Hos disse patienter skal behandlingen med fondaparinux forlænges profylaktisk i op til yderligere 24 dage (se pkt. 5.1).

Medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer ud fra en individuel risikovurdering

Den anbefalede dosis fondaparinux er 2,5 mg én gang daglig, der indgives som subkutan injektion. Et behandlingsforløb på 6-14 dage er undersøgt ved klinisk brug hos medicinske patienter (se pkt. 5.1).

Behandling af ustabil angina/non-ST segment elevations myokardieinfarkt (UA/NSTEMI)

Den anbefalede fondaparinuxdosis er 2,5 mg daglig, administreret som subkutan injektion.

Behandlingen bør initieres så hurtigt som muligt efter diagnosen og fortsættes i op til maksimalt 8 dage, eller indtil patienten udskrives, såfremt dette sker tidligere.

Hvis en patient skal have foretaget perkutan koronarintervention (PCI), skal ufraktioneret heparin (UFH) administreres under PCI i henhold til lokale retningslinier under hensyntagen til patientens potentielle risiko for blødninger, inklusive tiden fra den sidste fondaparinuxdosis (se pkt. 4.4). Tidspunktet for genoptagelse af subkutan fondaparinux efter fjernelse af sheath bør besluttet ud fra en klinisk vurdering. I det tilgrundlæggende UA/NSTEMI-studie blev fondaparinuxbehandlingen ikke genoptaget før tidligst 2 timer efter fjernelsen af sheath.

Behandling af ST segment elevations myokardieinfarkt (STEMI)

Den anbefalede fondaparinuxdosis er 2,5 mg daglig. Den første fondaparinuxdosis skal administreres intravenøst, og efterfølgende doser skal administreres som subkutan injektion. Behandlingen bør initieres så hurtigt som muligt efter diagnosen og fortsættes i op til maksimalt 8 dage, eller indtil patienten udskrives, såfremt dette sker tidligere.

Hvis en patient skal have foretaget en ikke-primær PCI, skal der administreres ufraktioneret heparin (UFH) i henhold til lokale retningslinier under hensyntagen til patientens potentielle risiko for blødninger, inklusive tiden fra den sidste fondaparinuxdosis (se pkt. 4.4). Tidspunktet for genoptagelse af subkutan fondaparinux efter fjernelse af sheath bør besluttet ud fra en klinisk vurdering. I det tilgrundlæggende STEMI-studie blev fondaparinuxbehandlingen ikke genoptaget før tidligst 3 timer efter fjernelsen af sheath.

For STEMI- eller UA/NSTEMI-patienter, som skal have foretaget koronararteriebypass-operation (CABG-operation), bør fondaparinux om muligt ikke gives i de 24 timer umiddelbart før operationen, og det kan genoptages 48 timer efter operationen.

Særlige befolkningsgrupper

Forebyggelse af VTE efter operation

Hos patienter, der gennemgår en større ortopædisk operation, skal tidspunktet for første injektion af fondaparinux overholdes nøje hos de af patienterne der er ≥ 75 år og/eller har en legemsvægt < 50 kg og/eller med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance i intervallet 20-50 ml/min.

Den første dosis fondaparinux bør ikke gives tidligere end 6 timer efter incisionslukning. Injektionen må ikke gives, med mindre der er tilfredsstillende hæmostase (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

- *Forebyggelse af VTE* - Fondaparinux må ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance < 20 ml/min. (se pkt. 4.3). Dosis bør reduceres til 1,5 mg daglig for patienter med en kreatininclearance på 20 – 50 ml/min. (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med mildt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 ml/min.).
- *Behandling af UA/NSTEMI og STEMI* – Fondaparinux må ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min. (se pkt. 4.3). Dosisreduktion er ikke påkrævet for patienter

med en kreatininclearance > 20 ml/min.

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Børn - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Indgivelsesmåde

- Subkutan administration
Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte, inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.
- Intravenøs administration (første dosis for patienter, der kun har STEMI)
Intravenøs administration skal gives direkte i en eksisterende intravenøs adgang eller ved anvendelse af en lille (25 eller 50 ml) minipose med 0,9 % saltopløsning. For at undgå tab af det aktive stof fra den fyldte injektionssprøjte skal luftboblen ikke presses ud før injektionen. Efter injektionen skal det intravenøse slangesystem skylles godt igennem med saltopløsning for at sikre, at alt aktivt stof er indgivet. Ved brug af miniposer skal infusionen gives over 1-2 minutter.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- aktiv klinisk betydende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion defineret ved en kreatininclearance < 20ml/min

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux må ikke administreres intramuskulært.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal < 50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

For at undgå VTE bør præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Samtidig behandling med vitamin K-antagonister bør gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfapyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Ved behandling af UA/NSTEMI og STEMI bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til patienter, som samtidig behandles med andre stoffer, som øger risikoen for blødninger (f.eks. GP-IIb/IIIa-hæmmere eller fibrinolytika).

PCI og risiko for ledekater-trombose.

STEMI-patienter, som gennemgår primær PCI, bør ikke behandles med fondaparinux før og under PCI-proceduren. Tilsvarende bør UA/NSTEMI-patienter med livstruende lidelser, der kræver akut revaskularisering, ikke behandles med fondaparinux hverken før eller under PCI-proceduren. Det drejer sig om patienter med behandlingsrefraktær eller tilbagevendende angina og ledsagende dynamiske ST-forandringer, hjerteinsufficiens, livstruende arytmi eller hæmodynamisk ustabilitet.

UA/NSTEMI- og STEMI-patienter, som skal have foretaget en ikke-primær PCI, bør ikke behandles med fondaparinux som eneste antikoagulant under PCI-proceduren. UFH skal administreres i overensstemmelse med lokale retningslinier (se pkt. 4.2).

Der er begrænsede data vedrørende brugen af UFH under ikke-primær PCI til patienter, som også er i behandling med fondaparinux (se pkt. 5.1). Hos patienter, som fik foretaget ikke-primær PCI 6-24 timer efter sidste fondaparinuxdosis, var den mediane UFH-dosis 8000 IE, og incidensen af svær blødning var 2 % (2/98). Hos patienter, som fik foretaget en ikke-primær PCI mindre end 6 timer efter sidste fondaparinuxdosis, var den mediane dosis UFH-dosis 5000 IE, og incidensen af svær blødning var 4,1 % (2/49).

Sammenlignet med en kontrolgruppe har kliniske undersøgelser vist en lav, men forøget risiko for ledekater-trombose hos patienter, der gennemgår PCI og behandles med fondaparinux som antikoagulant. Incidensen i forbindelse med ikke-primær PCI var for UA/NSTEMI 1 % versus 0,3 % (fondaparinux versus enoxaparin), og ved primær PCI hos STEMI-patienter var incidensen 1,2 % versus 0 % (fondaparinux versus kontrolgruppe).

Spinal-/epiduralanæstesi

Ved større ortopædiske operationer er det ikke muligt ved samtidig brug af fondaparinux og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur at udelukke forekomsten af epidurale eller spinale hæmatomer, som kan føre til langvarig eller permanent paralys.

Risikoen for disse sjældne hændelser kan være højere ved postoperativ brug af epiduralkateter eller samtidig brug af andre lægemidler, som påvirker hæmostasen.

Ældre patienter

Den ældre befolkning har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav kropsvægt

Patienter med en kropsvægt < 50 kg har en øget blødningsrisiko. Udskillelse af fondaparinux aftager med vægten. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Fondaparinux udskilles hovedsageligt via nyrerne.

- **Forebyggelse af VTE** - Patienter med en kreatininclearance < 50 ml/min har øget risiko for blødning og VTE, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved behandling (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2). Der er kun en begrænset mængde kliniske data tilgængelig for patienter med en kreatininclearance mindre end 30 ml/min.
- **Behandling af UA/NSTEMI og STEMI** - Der findes kun en begrænset mængde kliniske data vedrørende behandling af UA/NSTEMI og STEMI med 2,5 mg fondaparinux daglig til patienter med kreatininclearance mellem 20 og 30 ml/min. Lægen skal derfor afgøre, om fordelene ved behandling vejer tungere end risikoen (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).

Alvorligt nedsat leverfunktion

Dosisjustering af fondaparinux er ikke nødvendig. Man skal dog overveje brugen af fondaparinux nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes reducerede koagulationsfaktorer hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux binder ikke til trombocytfaktor 4, og det giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Effekt og sikkerhed af fondaparinux er ikke formelt undersøgt hos patienter med HIT II.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Perorale antikoagulantia (warfarin), trombocytfunctions hæmmende midler (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin har ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier var fondaparinux-dosis (10 mg) højere end anbefalet for de aktuelle indikationer. Fondaparinux udviste ingen indflydelse på warfarins INR-aktivitet eller på blødningstiden ved behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam, ligesom digoxins farmakokinetik ved steady state ikke påvirkedes.

Opfølgende behandling med andre antikoagulantia

Hvis den opfølgende behandling indledes med heparin eller lavmolekylært heparin, skal den første injektion generelt gives dagen efter den sidste injektion af fondaparinux.

Hvis der er behov for opfølgende behandling med vitamin K-antagonist, skal behandlingen med fondaparinux fortsættes, indtil den tilsigtede værdi for INR nås.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, men om fondaparinux udskilles i modermælk hos mennesket vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved administration af fondaparinux 2,5 mg er evalueret i:

- 3.595 patienter, der fik foretaget en større ortopædisk operation i underekstremiteterne og blev behandlet i op til 9 dage
- 327 patienter, der blev opereret for hoftefraktur og blev behandlet i 3 uger efter indgrebet, efter en indledende forebyggelsesperiode på 1 uge
- 1407 patienter, der blev behandlet i op til 9 dage i forbindelse med abdominal kirurgi, samt hos 425 medicinske patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der blev behandlet i op til 14 dage.
- 10057 patienter, der blev behandlet for UA eller NSTEMI AKS
- 6036 patienter, der blev behandlet for STEMI AKS

For at undgå VTE er de bivirkninger, der blev rapporteret af investigator, og som i hvert fald muligvis kan tilskrives fondaparinux, anført efter hyppigheden af hændelsen (meget almindelig $\geq$

1/10; almindelig $\geq 1/100$ < 1/10; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ < 1/100; sjælden $\geq 1/10.000$ < 1/1.000; meget sjælden $\leq 1/10.000$) og inden for hver organklasse efter aftagende sværhedsgrad. Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra den kirurgiske og medicinske kontekst.

Systemorganklasse MedDRA	Bivirkninger hos patienter i større ortopædisk operation i underekstremiteterne og eller abdominal kirurgi	Bivirkninger hos medicinske patienter
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Sjælden</i> : postoperativ sårinfektion	
Blod- og lymfesystem	<i>Almindelig</i> : postoperativ blødning, anæmi <i>Ikke almindelig</i> : blødninger (epistaxis, gastrointestinale blødninger, hæmoptyse, hæmaturi, hæmatom), trombocytopeni, purpura, trombocytæmi, trombocytabnormitet, koagulations-forstyrrelse	<i>Almindelig</i> : blødninger (hæmatom, hæmaturi, hæmoptyse, gingival blødning) <i>Ikke almindelig</i> : anæmi
Immunsystemet	<i>Sjælden</i> : allergiske reaktioner	
Metabolisme og ernæring	<i>Sjælden</i> : hypokaliæmi	
Nervesystemet	<i>Sjælden</i> : uro, somnolens, vertigo, svimmelhed, hovedpine, konfusion	
Vaskulære sygdomme	<i>Sjælden</i> : hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Sjælden</i> : dyspnø, hoste	<i>Ikke almindelig</i> : dyspnø
Mave-tarmkanalen	<i>Ikke almindelig</i> : kvalme, opkastning <i>Sjælden</i> : mavesmerter, dyspepsi, gastritis, obstipation, diaré	
Lever og galdeveje	<i>Ikke almindelig</i> : forhøjet levertal, abnorm leverfunktion <i>Sjælden</i> : bilirubinæmi	
Hud og subkutane væv	<i>Ikke almindelig</i> : udslæt, kløe	<i>Ikke almindelig</i> : udslæt, kløe
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Ikke almindelig</i> : ødem, perifert ødem, feber, sårsekretion <i>Sjælden</i> : brystmerter, træthed, rødme, hedeture, smerte i ben, genitale ødemer, synkope	<i>Ikke almindelig</i> : brystmerter

Fra andre forsøg eller efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret sjældne tilfælde af intrakraniell / intracerebral og retroperitoneal blødning.

Den bivirkningsprofil, som blev rapporteret i AKS-programmet, stemmer overens med de bivirkninger, som er identificeret ved forebyggelse af VTE.

Der blev jævnligt rapporteret om blødninger blandt patienter med UA/NSTEMI og STEMI. Incidensen af erklæret svær blødning var 2,1 % (fondaparinux) versus 4,1 % (enoxaparin) til og med dag 9 i fase-III undersøgelsen for UA/NSTEMI, og incidensen af erklæret svær blødning ifølge modificerede TIMI-kriterier var 1,1 % (fondaparinux) versus 1,4 % (kontrol [UFH/placebo]) til og med dag 9 i fase III-undersøgelsen for STEMI.

I fase III-undersøgelsen for UA/NSTEMI var de hyppigst rapporterede bivirkninger udover blødning (der blev rapporteret hos mindst 1 % af alle patienter, som fik fondaparinux) hovedpine, brystmerter og atrieflimren.

I fase III-undersøgelsen med STEMI-patienter var de hyppigst rapporterede bivirkninger udover blødning (der blev rapporteret hos mindst 1 % af alle patienter, som fik fondaparinux), atrieflimren, feber, brystmerter, hovedpine, ventrikulær takykardi, opkastning og hypotension.

4.9 Overdosering

Fondaparinux i doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen. Der er ingen kendt antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaphorese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske virkninger

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (ATIII)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til ATIII øger fondaparinux ATIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I 2,5 mg dosis påvirker fondaparinux ikke rutine-koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden.

Fondaparinux giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni.

Kliniske studier

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter ved større ortopædkirurgi i underekstremiteterne efter op til 9 dages behandling

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram var tilrettelagt med henblik på at påvise effekten af fondaparinux til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE), dvs. proksimal og distal dyb venetrombose og lungeemboli hos patienter, som skulle have foretaget større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som fx ved hoftefraktur og knæ- eller hofteleds-alloplastik. Over 8.000 patienter (hoftefraktur: n=1711; hoftealloplastik: n=5829; større knæoperationer: n=1367) blev inkluderet i kontrollerede kliniske fase II- og III-studier. Fondaparinux 2,5 mg en gang daglig med første administration 6-8 timer postoperativt blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før kirurgi, eller 30 mg to gange daglig med første administration 12-24 timer efter kirurgi.

En analyse af de samlede data fra disse studier fandt, at det anbefalede dosisregime af fondaparinux vs. enoxaparin medfører et signifikant fald (54 % - med 95 % konfidensinterval, 44-63 %) i forekomsten af tromboemboliske komplikationer vurderet frem til dag 11 efter indgrebet. Dette var uanset den udførte type kirurgi. De fleste endpoint-hændelser blev diagnosticeret ved planlagt flebografi og bestod især af distal dyb venetrombose. Forekomsten af proksimal dyb venetrombose blev dog ligeledes reduceret signifikant. Forekomsten af symptomatiske tromboemboliske komplikationer inklusive lungeemboli var ikke signifikant forskellig i behandlingsgrupperne.

I studier, hvor fondaparinux blev sammenlignet med enoxaparin 40 mg en gang daglig med første administration 12 timer før indgrebet, blev der observeret større blødninger hos 2,8 % af de patienter, der fik fondaparinux i den anbefalede dosering, mens der blev set 2,6 % i enoxaparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos patienter opereret for hoftefraktur med efterfølgende profylakse givet 7 dage plus op til 24 dage

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 737 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 7 ± 1 dag efter operation for hoftefraktur. Efter denne periode blev 656 patienter randomiseret til behandling med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller placebo i yderligere 21 ± 2 dage.

Fondaparinux medførte en signifikant reduktion af den generelle forekomst af venøse tromboemboliske komplikationer sammenlignet med placebo [henholdsvis 3 patienter (1,4 %) kontra 77 patienter (35 %)]. Størstedelen (70/80) af de rapporterede venøse tromboemboliske komplikationer var ikke symptomatiske tilfælde, der blev påvist ved flebografi som dybe venetromboser. Fondaparinux medførte også en signifikant reduktion af forekomsten af symptomatiske, venøse tromboemboliske komplikationer (dyb venetrombose og/eller lungeemboli) [henholdsvis 1 patient (0,3 %) kontra 9 patienter (2,7 %)], herunder to fatale tilfælde af lungeemboli rapporteret i placebogruppen. Der blev observeret større blødninger ved operationsstedet, heraf ingen fatale, hos 8 patienter (2,4 %) i behandling med 2,5mg fondaparinux, mens det blev set hos 2 patienter (0,6 %) i placebogruppen. Ensure consistent writing of placebogruppen; please check throughout the document.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer (VTE) hos patienter, der gennemgår abdominalkirurgi, med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx ved abdominalcancer

I et dobbeltblindt klinisk forsøg blev 2927 patienter randomiseret til at få fondaparinux 2,5 mg en gang daglig eller dalteparin 5000 IE en gang daglig, dog 2500 IE præoperativt og 2500 IE postoperativt første gang, i $7 + 2$ dage. De primære operationsområder var colon/rektum, ventrikel, lever og galdeblære. 69 % var cancerkirurgi. Patienter, der blev opereret urologisk (ud over nyrene), gynækologisk, laparoskopisk eller i kar, var ikke med i forsøget.

I dette forsøg var forekomsten af VTE i alt 4,6 % (47/1027) med fondaparinux over for 6,1 % (62/1021) med dalteparin: odds risikoreduktion 25,8 % med 95% konfidensinterval -49,7 %-9,5 %. Forskellen i den totale forekomst af VTE i de to grupper, som ikke var statistisk signifikant, skyldtes hovedsageligt en reduktion i asymptomatisk distal DVT. Forekomsten af symptomatisk DVT var den samme i de behandlede grupper, nemlig 6 patienter (0,4 %) i fondaparinuxgruppen over for 5 patienter (0,3 %) i dalteparingruppen. I den store subgruppe af patienter, som gennemgik cancerkirurgi (69 % af patienterne), var forekomsten af VTE 4,7 % i fondaparinuxgruppen mod 7,7 % i dalteparingruppen.

Der blev observeret større blødninger hos 3,4 % af patienterne i fondaparinuxgruppen over for 2,4 % i dalteparingruppen.

Forebyggelse af tromboemboliske komplikationer hos medicinske patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer på grund af immobilisering under akut sygdom

I et randomiseret, dobbeltblindt klinisk forsøg blev 839 patienter behandlet med fondaparinux 2,5 mg en gang daglig i 6-14 dag. Forsøget omfattede akut syge patienter i aldersgruppen ≥ 60 år, som forventedes at skulle holde sengen i mindst 4 dage, og som var indlagt på grund af kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) og/eller akut respirationssygdom og/eller akut infektiøs eller inflammatorisk sygdom. Fondaparinux nedsatte den generelle forekomst af tromboemboliske komplikationer signifikant sammenlignet med placebo [hhv. 18 patienter (5,6 % og 34 patienter (10,5 %)]. De fleste hændelser var asymptomatisk distal DVT. Endvidere nedsatte fondaparinux signifikant forekomsten af fatal PE ifølge bedømmelse [hhv. 0 patienter (0,0 %) og 5 patienter (1,2 %)]. I hver gruppe observeredes større blødninger hos 1 patient (0,2 %).

Behandling af ustabil angina eller non-ST segment elevations myokardieinfarkt (UA/NSTEMI)

OASIS 5 var en dobbeltblindet, randomiseret, noninferioritetsundersøgelse af fondaparinux 2,5 mg

subkutant én gang daglig versus enoxaparin 1 mg/kg subkutant to gange daglig til ca. 20.000 patienter med UA/NSTEMI. Alle patienter fik medicinsk UA/NSTEMI-standardbehandling, 34 % fik foretaget PCI, og 9 % fik foretaget CABG. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 5,5 dage i gruppen, som fik fondaparinux, og 5,2 dage i gruppen, som fik enoxaparin. Hvis der blev foretaget PCI, fik patienterne enten intravenøs fondaparinux (fondaparinuxpatienter) eller vægtbaseret intravenøs UFH (enoxaparinpatienter) som tillægsbehandling, afhængig af tidspunktet for den sidste subkutane dosis og planlagt administration af GP-IIb/IIIa-hæmmere. Patienternes gennemsnitsalder var 67 år og ca. 60 % var mindst 65 år. Ca. 40 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 og < 80 ml/min.), og ca. 17 % havde moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og < 50 ml/min.).

Det primære sammensatte endpoint var død, myokardieinfarkt (MI) og refraktær iskæmi (RI) senest 9 dage efter randomisering. I fondaparinuxgruppen forekom det primære sammensatte endpoint blandt 5,8 % af patienterne sammenlignet med 5,7 % blandt de patienter der blev behandlet med enoxaparin (hazard rate 1,01; 95 % CI 0,90-1,13; ensidet- noninferioritets-p-værdi = 0,003).

På dag 30 reducerede fondaparinux signifikant den samlede mortalitetsincidens fra 3,5 % for enoxaparin til 2,9 % (hazard rate 0,83; 95 % CI 0,71-0,97; $p = 0,02$). Effekten af fondaparinux og enoxaparin på MI- og RI-incidensen var ikke statistisk forskellig.

På dag 9 var incidensen af svær blødning for fondaparinux og enoxaparin hhv. 2,1 % og 4,1 % (hazard rate 0,52; 95 % CI 0,44-0,61; $p < 0,001$).

Effektparametrene og resultaterne vedrørende svær blødning var konsistent mellem de præspecificerede undergrupper, så som ældre, patienter med nedsat nyrefunktion og ved samtidig administration af trombocytageragationshæmmere (aspirin, thienopyridiner eller GP-IIb/IIIa-hæmmere).

I undergruppen af patienter der blev behandlet med fondaparinux eller enoxaparin, og som fik foretaget PCI, var incidensen af død/MI/RI hhv. 8,8 % og 8,2 % 9 dage efter randomiseringen (hazard rate 1,08; 95 % CI 0,92-1,27). Incidensen af svær blødning i denne undergruppe var på dag 9 hhv. 2,2 % og 5,0 % (hazard rate 0,43; 95 % CI 0,33-0,57) for fondaparinux og enoxaparin.

Behandling af ST segment elevations myokardieinfarkt (STEMI)

OASIS 6 var en dobbeltblindet, randomiseret undersøgelse til vurdering af sikkerhed og effekt ved administration af fondaparinux 2,5 mg subkutant én gang daglig versus sædvanlig behandling (placebo (47 %) eller UFH (53 %)) blandt ca. 12.000 patienter med STEMI. Alle patienter modtog standardbehandling for STEMI, i form af primær PCI (31 %), fibrinolyse (45 %) eller ingen reperfusion (24 %). Af de patienter, som blev behandlet med fibrinolyse, blev 84 % behandlet med et ikke-fibrinselektivt fibrinolytikum (overvejende streptokinase). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 6,2 dage for fondaparinux. Patienternes gennemsnitsalder var 61 år, og ca. 40 % var mindst 65 år eller ældre. Ca 40 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til < 80 ml/min.), og ca. 14 % havde moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 til < 50 ml/min.).

Det primære sammensatte endpoint var død og reinfarkt (re-MI) senest 30 dage efter randomisering. Fondaparinux reducerede incidensen af død/re-MI efter 30 dage signifikant, fra 11,1 % i kontrolgruppen til 9,7 % i fondaparinuxgruppen (hazard rate 0,86; 95 % CI 0,77-0,96; $p = 0,008$).

I det prædefinerede stratum, som blev anvendt til at sammenligne fondaparinux med placebo (dvs. patienter, der blev behandlet med ikke-fibrinselektivt fibrinolytika (77,3), ingen reperfusion (22 %), fibrinselektivt fibrinolytika (0,3 %), primær PCI (0,4 %)), var incidensen af død/re-MI efter 30 dage signifikant reduceret fra 14,0 % for placebo til 11,3 % (hazard rate 0,80; 95 % CI 0,69-0,93; $p = 0,003$).

I det prædefinerede stratum, som sammenlignede fondaparinux med UFH (patienter behandlet med

primær PCI (58,5 %), fibrinselektivt fibrinolytika (13 %), ikke-fibrinselektivt fibrinolytika (2,6 %) og ingen reperfusion (25,9 %)), var effekten af fondaparinux og UFH på incidensen af død/re-MI på dag 30 ikke statistisk forskellig; hhv. 8,3 % versus 8,7 % (hazard rate 0,94; 95 % CI 0,79-1,11; $p = 0,460$). For undergruppen i dette stratum, som enten fik fibrinolyse eller ingen reperfusion (dvs. de patienter, som ikke fik foretaget primær PCI), var incidensen for død/re-MI efter 30 dage signifikant reduceret fra 14,3 % for UFH til 11,5 % for fondaparinux (hazard rate 0,79; 95 % CI 0,64-0,98; $p = 0,03$).

Den samlede mortalitetsincidens efter 30 dage var ligeledes signifikant reduceret fra 8,9 % for kontrolgruppen til 7,8 % i fondaparinuxgruppen (hazard rate 0,87; 95 % CI 0,77-0,98; $p = 0,02$). Forskellen i mortalitet var signifikant i stratum 1 (sammenlignet med placebo) men ikke i stratum 2 (sammenlignet med UFH). Den mortalitetsgevinst, der blev observeret i fondaparinuxgruppen blev opretholdt til slutningen af opfølgningsperioden ved dag 180.

Hos patienter, som blev revaskulariseret med fibrinolytika, reducerede fondaparinux incidensen af død/re-MI signifikant efter 30 dage fra 13,6 % for kontrolgruppen til 10,9 % (hazard rate 0,79; 95 % CI 0,68-0,93; $p = 0,003$). Blandt patienter, som initielt ikke fik reperfusion, reducerede fondaparinux incidensen af død/re-MI signifikant efter 30 dage fra 15 % for kontrolgruppen til 12,1 % for fondaparinux-gruppen (hazard rate 0,79; 95 % CI 0,65-0,97; $p = 0,023$). For patienter, som var blevet behandlet med primær PCI, var der ikke signifikant forskel i incidensen af død/re-MI efter 30 dage mellem de to grupper (hhv. 6,0 % i fondaparinuxgruppen versus 4,8 % i kontrolgruppen (hazard rate 1,26; 95 % CI 0,96-1,66)).

På dag 9 var incidensen af alvorlig blødning 1,1 % for patienter, som var blevet behandlet med fondaparinux og 1,4 % for patienter i kontrolgruppen. For patienter, som fik fibrinolyse, opstod der alvorlige blødninger blandt 1,3 % af fondaparinuxpatienter og 2,0 % af patienterne i kontrolgruppen. For patienter som initielt ikke fik reperfusion, var incidensen for alvorlig blødning 1,2 % for fondaparinux versus 1,5 % i kontrolgruppen. For patienter, som var blevet behandlet med primær PCI, var incidensen af alvorlig blødning 1,0 % for fondaparinux og 0,4 % i kontrolgruppen.

Effektparametre og resultater af alvorlig blødning var konsistent mellem de præspecificerede undergrupper, så som ældre, patienter med nedsat nyrefunktion og i forbindelse med anden samtidig trombocytfunktionshæmmende behandling (aspirin, thienopyridin).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakonzentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakonzentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige $C_{\max}$ -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig subkutan dosis opnås steady state-plasmakonzentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget $C_{\max}$ og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) og $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakonzentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Fordeling

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til ATIII-protein, [hvilket giver en plasmakonzentrationsbinding] (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre

plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end ATIII, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Metabolisme

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Udskillelse/elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper:

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt i denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen, og derfor kan eliminationen af fondaparinux være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædisk operation, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min) er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance mellem sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Nedsat leverfunktion - Farmakokinetikken af fondaparinux er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksikologi med gentagen indgift og gentoksikologi. På grund af begrænset eksponering er de foreliggende dyreforsøg utilstrækkelige til at påvise eventuel effekt på reproduktionstoksikologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Hvis fondaparinuxnatrium tilsættes en minipose 0,9 % saltopløsning bør infusionen ideelt set gives straks, men den kan opbevares ved stuetemperatur i op til 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanylen 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Quixidar fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter med et blåt, automatisk sikkerhedssystem. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte. Intravenøs administration bør ske i en eksisterende intravenøs linje enten direkte eller ved brug af en lille (25 eller 50 ml) minipose med 0,9 % saltopløsning

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i subkutan selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Quixidar injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Første MT: 21. marts 2002

Fornyelse af MT: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvæske.

Hjælpestof(fer): Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af akut dyb venetrombose (DVT) og behandling af akut lungeemboli (PE), undtagen hos patienter med ustabil hæmodynamik eller patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af fondaparinux (til patienter med legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) er 7,5 mg én gang daglig som subkutan injektion. Til patienter, der vejer < 50 kg, er den anbefalede dosis 5 mg. Til patienter, der vejer > 100 kg, er den anbefalede dosis 10 mg.

Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, og indtil peroral antikoagulation er tilfredsstillende (INR-værdier, international normaliseret ratio, 2-3). Samtidig behandling med perorale antikoagulantia bør indledes snarest muligt og fortrinsvis i løbet af 72 timer. I kliniske forsøg varede behandlingen i gennemsnit 7 dage, og der er begrænset klinisk erfaring med behandling ud over 10 dage..

Særlige befolkningsgrupper

Ældre patienter - Dosisjustering er ikke nødvendig. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til patienter ≥ 75 år, da nyrefunktionen aftager med alderen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen (se afsnit 4.4).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som *både* har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-50 ml/min). Efter indledning med en dosis på 10 mg om dagen bør det hos denne undergruppe overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed med anvendelse af fondaparinux hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Børn - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Indgivelsesmåde

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- aktiv klinisk betydnende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af hæmodynamisk ustabile patienter med fondaparinux, og ingen erfaringer med patienter, der kræver trombolyse, embolektomi eller indlæggelse af vena cava-filter.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal < 50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Hvad angår andre antikoagulantia, bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til nyopererede patienter (< 3 dage), og først når der er tilfredsstillende kirurgisk hæmostase.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Under behandling af venøse tromboemboliske komplikationer bør samtidig behandling med vitamin K-antagonister gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Spinal-/epiduralanæstesi bør ikke anvendes til patienter, der får fondaparinux til behandling af venøse tromboemboliske komplikationer og ikke som profylakse.

Ældre patienter

Ældre har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Incidensen for blødninger hos patienter i aldersgruppen < 65 år, 65-75 år og > 75 år, der fik den anbefalede behandling med fondaparinux for dyb venetrombose eller lungeemboli, var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende incidens hos patienter, der fik den anbefalede behandling med enoxaparin for dyb venetrombose, var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin for lungeemboli var henholdsvis 5,5 %, 6,6 %

og 7,4 %. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

Der er begrænsede kliniske erfaringer hos patienter, der vejer < 50 kg. Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe og i en døgndosis på 5 mg (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Blødningsrisikoen øges med øget nedsættelse af nyrefunktionen. Fondaparinux er kendt for hovedsagelig at blive udskilt via nyrerne. Incidensen for blødninger hos patienter, der får den anbefalede behandling for dyb venetrombose eller lungeemboli med normal nyrefunktion eller mild, moderat eller svær nedsættelse af nyrefunktionen var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). De tilsvarende incidenser hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT med enoxaparin var 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) henholdsvis 11,1 % (2/18), mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin mod lungeemboli var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28). Fondaparinux er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingens varighed bør ikke overskride det tidsrum, der blev evalueret under kliniske forsøg (gennemsnit 7 dage) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som både har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Efter indledning med en startdosis på 10 mg om dagen bør det overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Alvorligt nedsat leverfunktion: Administration af fondaparinux bør overvejes nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes reducerede koagulationsfaktorer hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux binder ikke til P-koagulationsfaktor 4, og det giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Sikkerhed og virkning af fondaparinux er ikke undersøgt formelt hos patienter med HIT II.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med fondaparinux udviste perorale antikoagulantia (warfarin) ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier udviste en dosis på 10 mg fondaparinux ingen indflydelse på antikoagulationskontrol med warfarin målt som INR-aktivitet.

Trombocytfunctions hæmmere (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin udviste ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. Ved den i interaktionsstudier anvendte dosis på 10 mg påvirkede fondaparinux ikke blødningstiden under behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam og heller ikke digoxins farmakokinetik ved steady state.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, om fondaparinux udskilles i modermælk hos mennesket vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved administration af fondaparinux er evalueret hos 2.517 patienter, der blev behandlet for venøse tromboemboliske komplikationer med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage. De mest almindelige bivirkninger var blødningskomplikationer (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der er rapporteret af investigator, og som i hvert fald muligvis kan tilskrives fondaparinux, er anført efter hyppigheden af hændelsen (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ < $1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ < $1/100$; sjælden $\geq 1/10.000$ < $1/1.000$; meget sjælden $\leq 1/10.000$) og inden for hver organklasse efter aftagende sværhedsgrad. Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra den kirurgiske og medicinske kontekst.

Systemorganklasse MedDRA	Bivirkning hos patienter behandlet for VTE 1)
Blod- og lymfesystem	Almindelig: blødninger (gastrointestinale, hæmaturi, hæmatom, epistaxis, hæmoptysis, uterine og vaginale blødninger, hæmoartrose, okulære, purpura, blå mærker) Ikke almindelig: anæmi, trombocytopeni Sjælden: andre blødninger (hepatiske, retroperitoneale, intrakranielle/intracerebrale), trombocytæmi
Immunsystemet	Sjælden: allergisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Sjælden: forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) 2)
Nervesystemet	Ikke almindelig: hovedpine Sjælden: svimmelhed
Mave-tarmkanalen	Ikke almindelig: kvalme, opkastning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig: leverfunktionsforstyrrelser
Hud og subkutane væv	Sjælden: erythematøst hududslæt, lokal reaktion ved injektionssted
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig: smerter, ødem Sjælden: lokal reaktion ved injektionssted

1) isolerede bivirkninger er kun taget i betragtning, hvis de havde medicinsk relevans

2) NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

4.9 Overdosering

Fondaparinux doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen.

Der kendes intet antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaferese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske virkninger

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (antitrombin)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin TIII øger fondaparinux antitrombin TIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I de doser, der anvendes til behandling, påvirker fondaparinux ikke i klinisk relevant omfang rutine koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Ved højere doser kan der forekomme moderate ændringer i aPTT. Ved den dosis på 10 mg, som blev anvendt i interaktionsstudier, påvirkede fondaparinux ikke warfarins antikoagulerende virkning (INR) signifikant.

Fondaparinux giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni.

Kliniske studier

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) var tilrettelagt med henblik på at påvise effekten af fondaparinux til behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE). Over 4.874 patienter deltog i kliniske kontrollerede fase II- og fase III-studier.

Behandling af dyb venetrombose

I et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie med patienter med den bekræftede diagnose akut symptomatisk DVT blev fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt > 100 kg) administreret subkutan en gang daglig sammenlignet med enoxaparin 1 mg/kg subkutan to gange daglig. I alt indgik 2.192 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 26 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke fatal VTE og fatal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er enoxaparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,9 % og 4,1 %).

Under den indledende behandling optrådte større blødninger hos 1,1 % af de patienter, der fik fondaparinux, over for 1,2 % af dem, der fik enoxaparin.

Behandling af lungeemboli

Et randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med akut symptomatisk PE. Diagnosen blev bekræftet ved objektive undersøgelser (lungescanning, lungeangiografi eller spiral CT-scanning). Patienter med behov for trombolyse, embolektomi eller vena cava-filter blev udelukket. Randomiserede patienter måtte have fået ufraktioneret heparin under screeningsfasen, men patienter, der havde fået antikoagulantia i terapeutiske doser i over 24 timer, eller som havde ukontrolleret hypertension, blev udelukket. Fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt > 100 kg) administreret subkutan en gang daglig blev sammenlignet med ufraktioneret heparin som intravenøs bolusinjektion (5000 IE) efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion justeret, så der opretholdtes en kontrolværdi på 1,5-2,5 gange aPTT. I

alt indgik 2.184 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 22 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke fatal VTE og fatal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er ufraktioneret heparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,8 % og 5,0 %).

Under den indledende behandling sås større blødninger hos 1,3 % af de patienter, der fik fondaparinux, sammenlignet med 1,1 % af dem, der fik ufraktioneret heparin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for fondaparinuxnatrium skyldes fondaparinux plasmakoncentration, der kvantificeres gennem aktiviteten af anti faktor Xa. Kun fondaparinux kan anvendes til at kalibrere en anti-Xa assay (de internationale standarder for heparin eller lavmolekylært heparin egner sig ikke til dette formål). Som følge deraf udtrykkes fondaparinux i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige $C_{\max}$ -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget $C_{\max}$ og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) og $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Under behandling af DVT og PE hos patienter, der fik fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg begge inklusive) og 10 mg (legemsvægt > 100 kg) en gang daglig, gav doserne tilpasset legemsvægt samme eksponering i alle vægtklasser. Gennemsnitlige (CV %) farmakokinetiske parametre ved steady state for fondaparinux hos patienter med VTE, der fik det foreslåede behandlingsregime en gang daglig, vurderes til: $C_{\max}$ (mg/l) -1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) 2,4 (8 %) og $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). De tilsvarende 5 % og 95 % percentiler er henholdsvis 0,97 og 1,92 for $C_{\max}$ (mg/l) og 0,24 og 0,95 for $C_{\min}$ (mg/l).

Fordeling

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en dosisafhængig plasmakoncentrationsbinding (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end antitrombin, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Metabolisme

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Udskillelse/elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Mellem 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt i denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen hvorfor eliminationen af fondaparinux kan være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min), der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger med stigende legemsvægt (9 % for hver 10 kg).

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance hos sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Nedsat leverfunktion - Farmakokinetikken af fondaparinux er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Reproduktionstoksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko, men gav ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerhedsmarginer på grund af begrænset eksponering i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Quixidar fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter med et orange, automatisk sikkerhedssystem. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Quixidar injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Første MT: 21. marts 2002

Fornyelse af MT: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvæske.

Hjælpestof(fer): Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af akut dyb venetrombose (DVT) og behandling af akut lungeemboli (PE), undtagen hos patienter med ustabil hæmodynamik eller patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af fondaparinux (til patienter med legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) er 7,5 mg én gang daglig som subkutan injektion. Til patienter, der vejer < 50 kg, er den anbefalede dosis 5 mg. Til patienter, der vejer > 100 kg, er den anbefalede dosis 10 mg.

Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, og indtil peroral antikoagulation er tilfredsstillende (INR-værdier, international normaliseret ratio, 2-3). Samtidig behandling med perorale antikoagulantia bør indledes snarest muligt og fortrinsvis i løbet af 72 timer. I kliniske forsøg varede behandlingen i gennemsnit 7 dage, og der er begrænset klinisk erfaring med behandling ud over 10 dage..

Særlige befolkningsgrupper

Ældre patienter - Dosisjustering er ikke nødvendig. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til patienter ≥ 75 år, da nyrefunktionen aftager med alderen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen (se afsnit 4.4).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som *både* har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-50 ml/min). Efter indledning med en dosis på 10 mg om dagen bør det hos denne undergruppe overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed med anvendelse af fondaparinux hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Børn - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Indgivelsesmåde

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden der holdes mellem tommel- og pegefinger; hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- aktiv klinisk betydnende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af hæmodynamisk ustabile patienter med fondaparinux, og ingen erfaringer med patienter, der kræver trombolyse, embolektomi eller indlæggelse af vena cava-filter.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal < 50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Hvad angår andre antikoagulantia, bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til nyopererede patienter (< 3 dage), og først når der er tilfredsstillende kirurgisk hæmostase.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Under behandling af venøse tromboemboliske komplikationer bør samtidig behandling med vitamin K-antagonister gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyramidol, sulfinpyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Spinal-/epiduralanæstesi bør ikke anvendes til patienter, der får fondaparinux til behandling af venøse tromboemboliske komplikationer og ikke som profylakse.

Ældre patienter

Ældre har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Incidensen for blødninger hos patienter i aldersgruppen < 65 år, 65-75 år og > 75 år, der fik den anbefalede behandling med fondaparinux for dyb venetrombose eller lungeemboli, var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende incidens hos patienter, der fik den anbefalede behandling med enoxaparin for dyb venetrombose, var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin for lungeemboli var henholdsvis 5,5 %, 6,6 %

og 7,4 %. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

Der er begrænsede kliniske erfaringer hos patienter, der vejer < 50 kg. Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe og i en døgndosis på 5 mg (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Blødningsrisikoen øges med øget nedsættelse af nyrefunktionen. Fondaparinux er kendt for hovedsagelig at blive udskilt via nyrerne. Incidensen for blødninger hos patienter, der får den anbefalede behandling for dyb venetrombose eller lungeemboli med normal nyrefunktion eller mild, moderat eller svær nedsættelse af nyrefunktionen var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). De tilsvarende incidenser hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT med enoxaparin var 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) henholdsvis 11,1 % (2/18), mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin mod lungeemboli var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28). Fondaparinux er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingens varighed bør ikke overskride det tidsrum, der blev evalueret under kliniske forsøg (gennemsnit 7 dage) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som både har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Efter indledning med en startdosis på 10 mg om dagen bør det overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Alvorligt nedsat leverfunktion: Administration af Fondaparinux bør overvejes nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes reducerede koagulationsfaktorer hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux binder ikke til P-koagulationsfaktor 4, og det giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Sikkerhed og virkning af fondaparinux er ikke undersøgt formelt hos patienter med HIT II.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med fondaparinux udviste perorale antikoagulantia (warfarin) ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier udviste en dosis på 10 mg fondaparinux ingen indflydelse på antikoagulationskontrol med warfarin målt som INR-aktivitet.

Trombocytfunctions hæmmere (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin udviste ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. Ved den i interaktionsstudier anvendte dosis på 10 mg påvirkede fondaparinux ikke blødningstiden under behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam og heller ikke digoxins farmakokinetik ved steady state.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, om fondaparinux udskilles i modermælk hos mennesket vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved administration af fondaparinux er evalueret hos 2.517 patienter, der blev behandlet for venøse tromboemboliske komplikationer med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage. De mest almindelige bivirkninger var blødningskomplikationer (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der er rapporteret af investigator, og som i hvert fald muligvis kan tilskrives fondaparinux, er anført efter hyppigheden af hændelsen (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ < $1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ < $1/100$; sjælden $\geq 1/10.000$ < $1/1.000$; meget sjælden $\leq 1/10.000$) og inden for hver organklasse efter aftagende sværhedsgrad. Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra den kirurgiske og medicinske kontekst.

Systemorganklasse MedDRA	Bivirkning hos patienter behandlet for VTE 1)
Blod- og lymfesystem	Almindelig: blødninger (gastrointestinale, hæmaturi, hæmatom, epistaxis, hæmoptysis, uterine og vaginale blødninger, hæmoartrose, okulære, purpura, blå mærker) Ikke almindelig: anæmi, trombocytopeni Sjælden: andre blødninger (hepatiske, retroperitoneale, intrakranielle/intracerebrale), trombocytæmi
Immunsystemet	Sjælden: allergisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Sjælden: forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) 2)
Nervesystemet	Ikke almindelig: hovedpine Sjælden: svimmelhed
Mave-tarmkanalen	Ikke almindelig: kvalme, opkastning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig: leverfunktionsforstyrrelser
Hud og subkutane væv	Sjælden: erythematøst hududslæt, lokal reaktion ved injektionssted
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig: smerter, ødem Sjælden: lokal reaktion ved injektionssted

1) isolerede bivirkninger er kun taget i betragtning, hvis de havde medicinsk relevans

2) NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

4.9 Overdosering

Fondaparinux doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen.

Der kendes intet antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje at indlede en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaferese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske virkninger

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (antitrombin)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin TIII øger fondaparinux antitrombin TIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I de doser, der anvendes til behandling, påvirker fondaparinux ikke i klinisk relevant omfang rutine koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Ved højere doser kan der forekomme moderate ændringer i aPTT. Ved den dosis på 10 mg, som blev anvendt i interaktionsstudier, påvirkede fondaparinux ikke warfarins antikoagulerende virkning (INR) signifikant.

Fondaparinux giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni.

Kliniske studier

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) var tilrettelagt med henblik på at påvise effekten af fondaparinux til behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE). Over 4.874 patienter deltog i kliniske kontrollerede fase II- og fase III-studier.

Behandling af dyb venetrombose

I et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie med patienter med den bekræftede diagnose akut symptomatisk DVT blev fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt > 100 kg) administreret subkutant en gang daglig sammenlignet med enoxaparin 1 mg/kg subkutant to gange daglig. I alt indgik 2.192 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 26 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er enoxaparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,9 % og 4,1 %).

Under den indledende behandling optrådte større blødninger hos 1,1 % af de patienter, der fik fondaparinux, over for 1,2 % af dem, der fik enoxaparin.

Behandling af lungeemboli

Et randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med akut symptomatisk PE. Diagnosen blev bekræftet ved objektive undersøgelser (lungescanning, lungeangiografi eller spiral CT scanning). Patienter med behov for trombolyse, embolektomi eller vena cava-filter blev udelukket. Randomiserede patienter måtte have fået ufraktioneret heparin under screeningsfasen, men patienter, der havde fået antikoagulantia i terapeutiske doser i over 24 timer, eller som havde ukontrolleret hypertension, blev udelukket. Fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt > 100 kg) administreret subkutant en gang daglig blev sammenlignet med ufraktioneret heparin som intravenøs bolusinjektion (5000 IE) efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion justeret, så der opretholdtes en kontrolværdi på 1,5-2,5 gange aPTT. I alt indgik 2.184 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 22 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er ufraktioneret heparin underlegen (forekomst af

VTE henholdsvis 3,8 % og 5,0 %).

Under den indledende behandling sås større blødninger hos 1,3 % af de patienter, der fik fondaparinux, sammenlignet med 1,1 % af dem, der fik ufraktioneret heparin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for fondaparinuxnatrium skyldes fondaparinux plasmakoncentration, der kvantificeres gennem aktiviteten af anti-faktor Xa. Kun fondaparinux kan anvendes til at kalibrere en anti-Xa assay (de internationale standarder for heparin eller lavmolekylært heparin egner sig ikke til dette formål). Som følge deraf udtrykkes fondaparinux i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige $C_{\max}$ -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget $C_{\max}$ og AUC.

Estimer for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) og $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state-plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Under behandling af DVT og PE hos patienter, der fik fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg begge inklusive) og 10 mg (legemsvægt > 100 kg) en gang daglig, gav doserne tilpasset legemsvægt samme eksponering i alle vægtklasser. Gennemsnitlige (CV %) farmakokinetiske parametre ved steady state for fondaparinux hos patienter med VTE, der fik det foreslåede behandlingsregime en gang daglig, vurderes til: $C_{\max}$ (mg/l) -1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) 2,4 (8 %) og $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). De tilsvarende 5 % og 95 % percentiler er henholdsvis 0,97 og 1,92 for $C_{\max}$ (mg/l) og 0,24 og 0,95 for $C_{\min}$ (mg/l).

Fordeling

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en dosisafhængig plasmakoncentrationsbinding (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end antitrombin, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Metabolisme

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Udskillelse/elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos

raske ældre forsøgspersoner. Mellem 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt i denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen hvorfor eliminationen af fondaparinux kan være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min), der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance hos sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Nedsat leverfunktion - Farmakokinetikken af fondaparinux er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i prækliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Reproduktionstoksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko, men gav ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerhedsmarginer på grund af begrænset eksponering i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Quixidar fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter med et magentarødt, automatisk sikkerhedssystem. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Quixidar injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Første MT: 21. marts 2002

Fornyelse af MT: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvæske.

Hjælpestof(fer): Indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er en klar og farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af akut dyb venetrombose (DVT) og behandling af akut lungeemboli (PE), undtagen hos patienter med ustabil hæmodynamik eller patienter med behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af fondaparinux (til patienter med legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) er 7,5 mg én gang daglig som subkutan injektion. Til patienter, der vejer < 50 kg, er den anbefalede dosis 5 mg. Til patienter, der vejer > 100 kg, er den anbefalede dosis 10 mg.

Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, og indtil peroral antikoagulation er tilfredsstillende (INR-værdier, international normaliseret ratio, 2-3). Samtidig behandling med perorale antikoagulantia bør indledes snarest muligt og fortrinsvis i løbet af 72 timer. I kliniske forsøg varede behandlingen i gennemsnit 7 dage, og der er begrænset klinisk erfaring med behandling ud over 10 dage..

Særlige befolkningsgrupper

Ældre patienter - Dosisjustering er ikke nødvendig. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til patienter ≥ 75 år, da nyrefunktionen aftager med alderen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion - Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen (se afsnit 4.4).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som *både* har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 30-50 ml/min). Efter indledning med en dosis på 10 mg om dagen bør det hos denne undergruppe overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.4).

Fondaparinux bør ikke anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion - Dosisjustering er ikke nødvendig. Der skal udvises forsigtighed med anvendelse af fondaparinux hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Børn - Fondaparinux bør ikke anvendes til børn under 17 år p.g.a. manglende dokumentation for

sikkerhed og virkning.

Indgivelsesmåde

Fondaparinux gives som dyb subkutan injektion, mens patienten ligger ned. Injektionsstedet bør alternere mellem højre og venstre anterolaterale samt posterolaterale abdominalvæg. For at undgå spild af præparatet bør luftboblen ikke uddrives af den fyldte injektionssprøjte inden injektionen gives. Hele nålens længde bør indføres vertikalt i hudfolden der holdes mellem tommel- og pegefinger, hudfolden bør holdes under hele injektionen.

For yderligere instruktioner om regler for destruktion og anden håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- aktiv klinisk betydende blødning
- akut bakteriel endokardit
- alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fondaparinux er udelukkende beregnet til subkutan indgift. Anvend ikke intramuskulær injektion.

Der er begrænsede erfaringer med behandling af hæmodynamisk ustabile patienter med fondaparinux, og ingen erfaringer med patienter, der kræver trombolyse, embolektomi eller indlæggelse af vena cava-filter.

Hæmoragi

Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, herunder patienter med medfødt eller erhvervet blødersygdom (fx trombocytal < 50.000/mm³), aktiv gastrointestinal ulceration og nylig intrakraniell blødning samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi og til særlige patientgrupper, se nedenfor.

Hvad angår andre antikoagulantia, bør fondaparinux anvendes med forsigtighed til nyopererede patienter (< 3 dage), og først når der er tilfredsstillende kirurgisk hæmostase.

Præparater, der kan øge blødningsrisikoen, bør ikke anvendes sammen med fondaparinux. Sådanne præparater omfatter desirudin, fibrinolytika, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider og lavmolekylært heparin. Under behandling af venøse tromboemboliske komplikationer bør samtidig behandling med vitamin K-antagonister gives efter behov i henhold til oplysningerne i pkt. 4.5. Anden trombocythæmmende medicin (acetylsalicylsyre, dipyridamol, sulfapyrazon, ticlopidin eller clopidogrel) samt NSAIDs bør anvendes med forsigtighed. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering. Såfremt samtidig administration er essentiel, bør behandling ske under tæt monitorering.

Spinal-/epiduralanæstesi

Spinal-/epiduralanæstesi bør ikke anvendes til patienter, der får fondaparinux til behandling af venøse tromboemboliske komplikationer og ikke som profylakse.

Ældre patienter

Ældre har generelt en øget blødningsrisiko. Da nyrefunktionen generelt aftager med alderen, kan ældre patienter udvise reduceret udskillelse og øget eksponering for fondaparinux (se pkt. 5.2). Incidensen for blødninger hos patienter i aldersgruppen < 65 år, 65-75 år og > 75 år, der fik den anbefalede behandling med fondaparinux for dyb venetrombose eller lungeemboli, var henholdsvis 3,0 %, 4,5 % og 6,5 %. Den tilsvarende incidens hos patienter, der fik den anbefalede behandling med enoxaparin for dyb venetrombose, var henholdsvis 2,5 %, 3,6 % og 8,3 %, mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin for lungeemboli var henholdsvis 5,5 %, 6,6 % og 7,4 %. Fondaparinux bør gives med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Lav legemsvægt

Der er begrænsede kliniske erfaringer hos patienter, der vejer < 50 kg. Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe og i en døgndosis på 5 mg (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Blødningsrisikoen øges med øget nedsættelse af nyrefunktionen. Fondaparinux er kendt for hovedsagelig at blive udskilt via nyrerne. Incidensen for blødninger hos patienter, der får den anbefalede behandling for dyb venetrombose eller lungeemboli med normal nyrefunktion eller mild, moderat eller svær nedsættelse af nyrefunktionen var henholdsvis 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) og 14,5 % (8/55). De tilsvarende incidenser hos patienter, der får den anbefalede behandling for DVT med enoxaparin var 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) henholdsvis 11,1 % (2/18), mens incidensen hos patienter, der fik den anbefalede behandling med ufraktioneret heparin mod lungeemboli var henholdsvis 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) og 10,7 % (3/28). Fondaparinux er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingens varighed bør ikke overskride det tidsrum, der blev evalueret under kliniske forsøg (gennemsnit 7 dage) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Der er ingen erfaringer med den undergruppe af patienter, som både har høj legemsvægt (> 100 kg) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Efter indledning med en startdosis på 10 mg om dagen bør det overvejes at reducere døgndosis til 7,5 mg ud fra farmakokinetisk modellering (se pkt. 4.2).

Alvorligt nedsat leverfunktion: Administration af Fondaparinux bør overvejes nøje på grund af den øgede blødningstendens, som skyldes reducerede koagulationsfaktorer hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med heparin-induceret trombocytopeni

Fondaparinux binder ikke til P-koagulationsfaktor 4, og det giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni type II (HIT II). Sikkerhed og virkning af fondaparinux er ikke undersøgt formelt hos patienter med HIT II.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risikoen for blødninger er øget ved samtidig administration af fondaparinux og andre præparater der kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med fondaparinux udviste perorale antikoagulantia (warfarin) ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. I interaktionsstudier udviste en dosis på 10 mg fondaparinux ingen indflydelse på antikoagulationskontrol med warfarin målt som INR-aktivitet.

Trombocytfunctions hæmmere (acetylsalicylsyre), NSAIDs (piroxicam) og digoxin udviste ingen interaktion med fondaparinux farmakokinetik. Ved den i interaktionsstudier anvendte dosis på 10 mg påvirkede fondaparinux ikke blødningstiden under behandling med acetylsalicylsyre eller piroxicam og heller ikke digoxins farmakokinetik ved steady state.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om brugen af fondaparinux hos gravide kvinder. De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens og/eller embryoets/fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling på grund af begrænset eksponering. Fondaparinux bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Fondaparinux udskilles i modermælk hos rotter, om fondaparinux udskilles i modermælk hos mennesket vides ikke. Amning frarådes under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet er imidlertid usandsynligt.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved administration af fondaparinux er evalueret hos 2.517 patienter, der blev behandlet for venøse tromboemboliske komplikationer med fondaparinux i gennemsnitligt 7 dage. De mest almindelige bivirkninger var blødningskomplikationer (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der er rapporteret af investigator, og som i hvert fald muligvis kan tilskrives fondaparinux, er anført efter hyppigheden af hændelsen (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ < $1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ < $1/100$; sjælden $\geq 1/10.000$ < $1/1.000$; meget sjælden $\leq 1/10.000$) og og inden for hver organklasse efter aftagende sværhedsgrad. Betydningen af disse bivirkninger bør fortolkes ud fra den kirurgiske og medicinske kontekst.

Systemorganklasse MedDRA	Bivirkning hos patienter behandlet for VTE 1)
Blod- og lymfesystem	Almindelig: blødninger (gastrointestinale, hæmaturi, hæmatom, epistaxis, hæmoptysis, uterine og vaginale blødninger, hæmoartrose, okulære, purpura, blå mærker) Ikke almindelig: anæmi, trombocytopeni Sjælden: andre blødninger (hepatiske, retroperitoneale, intrakranielle/intracerebrale), trombocytæmi
Immunsystemet	Sjælden: allergisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Sjælden: forhøjet nonprotein nitrogen (NPN) 2)
Nervesystemet	Ikke almindelig: hovedpine Sjælden: svimmelhed
Mave-tarmkanalen	Ikke almindelig: kvalme, opkastning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig: leverfunktionsforstyrrelser
Hud og subkutane væv	Sjælden: erythematøst hududslæt, lokal reaktion ved injektionssted
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig: smerter, ødem Sjælden: lokal reaktion ved injektionssted

1) isolerede bivirkninger er kun taget i betragtning, hvis de havde medicinsk relevans

2) NPN står for nonprotein-nitrogen såsom urinstof, urinsyre, aminosyre osv.

4.9 Overdosering

Fondaparinux doser ud over det anbefalede niveau kan øge blødningstendensen. Der kendes intet antidot til fondaparinux.

Overdosering med blødningskomplikationer bør føre til seponering af behandlingen og diagnose af den primære årsag. Man bør overveje en passende behandling heraf, såsom hæmostase, blodtransfusion, frisk frossen plasma eller plasmaferese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler.

ATC-kode: B01AX05.

Farmakodynamiske virkninger

Fondaparinux er en fuld syntetisk og specifik Faktor Xa-hæmmer. Fondaparinux antitrombotiske aktivitet skyldes antitrombin III (antitrombin)-medieret selektiv hæmning af Faktor Xa. Ved selektiv binding til antitrombin TIII øger fondaparinux antitrombin TIII naturlige hæmning af Faktor Xa (ca. 300 gange). Hæmning af Faktor Xa standser koagulationsprocessen, hvorved trombinsyntese og trombedannelse reduceres. Fondaparinux hæmmer ikke trombin (aktiveret Faktor II) og påvirker ikke trombocytter.

I de doser, der anvendes til behandling, påvirker fondaparinux ikke i klinisk relevant omfang rutine koagulationstest som aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid (ACT) eller protrombintid (PT)/International Normalised Ratio (INR) eller fibrinolytisk aktivitet eller kapillærblødningstiden. Ved højere doser kan der forekomme moderate ændringer i aPTT. Ved den dosis på 10 mg, som blev anvendt i interaktionsstudier, påvirkede fondaparinux ikke warfarins antikoagulerende virkning (INR) signifikant.

Fondaparinux giver ikke krydsreaktion med sera fra patienter med heparin-induceret trombocytopeni.

Kliniske studier

Fondaparinux kliniske forsøgsprogram til forebyggelse af venøse tromboemboliske komplikationer (VTE) var tilrettelagt med henblik på at påvise effekten af fondaparinux til behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE). Over 4.874 patienter deltog i kliniske kontrollerede fase II- og fase III-studier.

Behandling af dyb venetrombose

I et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie med patienter med den bekræftede diagnose akut symptomatisk DVT blev fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt > 100 kg) administreret subkutant en gang daglig sammenlignet med enoxaparin 1 mg/kg subkutant to gange daglig. I alt indgik 2.192 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 26 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er enoxaparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,9 % og 4,1 %).

Under den indledende behandling optrådte større blødninger hos 1,1 % af de patienter, der fik fondaparinux, over for 1,2 % af dem, der fik enoxaparin.

Behandling af lungeemboli

Et randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med akut symptomatisk PE. Diagnosen blev bekræftet ved objektive undersøgelser (lungescanning, lungeangiografi eller spiral CT scanning). Patienter med behov for trombolyse, embolektomi eller vena cava-filter blev udelukket. Randomiserede patienter måtte have fået ufraktioneret heparin under screeningsfasen, men patienter, der havde fået antikoagulantia i terapeutiske doser i over 24 timer, eller som havde ukontrolleret hypertension, blev udelukket. Fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (legemsvægt > 100 kg) administreret subkutant en gang daglig blev sammenlignet med ufraktioneret heparin som intravenøs bolusinjektion (5000 IE) efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion justeret, så der opretholdtes en kontrolværdi på 1,5-2,5 gange aPTT. I

alt indgik 2.184 patienter. I begge grupper blev patienterne behandlet i mindst 5 dage og højst 22 dage (7 dage i gennemsnit). Begge grupper fik vitamin K-antagonist, og denne behandling blev sædvanligvis indledt i løbet af 72 timer efter første indgivelse af studiemedicin og fortsatte i 90 ± 7 dage med regelmæssig dosisjustering for at opnå INR 2-3. Det primære endepunkt for effekt omfattede bekræftet symptomatisk tilbagevendende ikke-fatal VTE og fatal VTE indberettet frem til dag 97. Studiet viste, at behandling med fondaparinux ikke er ufraktioneret heparin underlegen (forekomst af VTE henholdsvis 3,8 % og 5,0 %).

Under den indledende behandling sås større blødninger hos 1,3 % af de patienter, der fik fondaparinux, sammenlignet med 1,1 % af dem, der fik ufraktioneret heparin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for fondaparinuxnatrium skyldes fondaparinux plasmakoncentration, der kvantificeres gennem aktiviteten af anti faktor Xa. Kun fondaparinux kan anvendes til at kalibrere en anti-Xa assay (de internationale standarder for heparin eller lavmolekylært heparin egner sig ikke til dette formål). Som følge deraf udtrykkes fondaparinux i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan indgift absorberes fondaparinux fuldstændigt og hurtigt med en absolut biotilgængelighed på 100 %. Efter en enkelt subkutan injektion af 2,5 mg fondaparinux til unge raske forsøgspersoner opnås den maksimale plasmakoncentration (gennemsnitlig $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 timer efter indgift. Plasmakoncentrationer på halvdelen af de gennemsnitlige $C_{\max}$ -værdier indtræffer 25 minutter efter indgift.

Hos ældre raske forsøgspersoner, fandtes fondaparinux farmakokinetik lineær i området 2-8 mg ved subkutan indgift. Ved en daglig dosis opnås steady state-plasmakoncentration efter 3-4 dage med en 1,3 gange øget $C_{\max}$ og AUC.

Estimaterne for middel-steady state (Coefficient Variation (CV)) farmakokinetiske parametre for hoftealloplastik-patienter, der får fondaparinux 2,5 mg daglig, er: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) og $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Hos patienter med hoftefrakturer ses følgende steady state - plasmakoncentrationer, hvilket er forbundet med højere alder: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Under behandling af DVT og PE hos patienter, der fik fondaparinux 5 mg (legemsvægt < 50 kg), 7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg begge inklusive) og 10 mg (legemsvægt > 100 kg) en gang daglig, gav doserne tilpasset legemsvægt samme eksponering i alle vægtklasser. Gennemsnitlige (CV %) farmakokinetiske parametre ved steady state for fondaparinux hos patienter med VTE, der fik det foreslåede behandlingsregime en gang daglig, vurderes til: $C_{\max}$ (mg/l) -1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) 2,4 (8 %) og $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). De tilsvarende 5 % og 95 % percentiler er henholdsvis 0,97 og 1,92 for $C_{\max}$ (mg/l) og 0,24 og 0,95 for $C_{\min}$ (mg/l).

Fordeling

Fondaparinux fordelingsvolumen er begrænset (7-11 liter). *In vitro* bindes fondaparinux med høj affinitet og specifikt til antitrombinprotein med en dosisafhængig plasmakoncentrationsbinding (98,6-97,0 % i koncentrationsintervallet fra 0,5 til 2 mg/l). Fondaparinux bindes ikke væsentligt til andre plasmaproteiner, herunder platelet factor 4 (PF4).

Da fondaparinux ikke bindes til andre plasmaproteiner end antitrombin, er der ingen forventning om interaktion med andre lægemidler i form af proteinbindingssubstitution.

Metabolisme

Selvom en fuldstændig evaluering ikke foreligger, er der ikke fundet tegn på metabolisme af fondaparinux eller dannelse af aktive metabolitter.

Fondaparinux hæmmer ikke CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4) *in vitro*. Derfor forventes det ikke, at fondaparinux vil interagere med andre lægemidler *in vivo* gennem hæmning af CYP-medieret metabolisme.

Udskillelse/elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 17 timer hos raske unge forsøgspersoner og ca. 21 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Mellem 64-77 % af fondaparinux udskilles uændret via nyrerne.

Særlige befolkningsgrupper

Pædiatriske patienter - Fondaparinux er ikke undersøgt i denne patientgruppe.

Ældre patienter - Nyrefunktionen kan aftage med alderen hvorfor eliminationen af fondaparinux kan være reduceret hos ældre. Hos patienter over 75 år, der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, blev plasmaclearance vurderet til 1,2 til 1,4 gange lavere end hos patienter under 65 år. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Nedsat nyrefunktion - Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance >80 ml/min), der gennemgik ortopædkirurgi og fik 2,5 mg fondaparinux en gang daglig, er plasmaclearance 1,2 til 1,4 gange lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) og gennemsnitligt 2 gange lavere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) er plasmaclearance ca. 5 gange lavere end ved normal nyrefunktion. Værdierne for terminal halveringstid var 29 timer hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og 72 timer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Et tilsvarende mønster ses hos patienter, der behandles for DVT og PE.

Legemsvægt - Plasmaclearance af fondaparinux stiger i takt med legemsvægten (9 % for hver 10 kg).

Køn - Der blev ikke observeret kønsspecifikke forskelle efter justering for legemsvægt.

Race - Forskelle i farmakokinetik, som kan tilskrives race, er ikke undersøgt prospektivt. Imidlertid påviste studier med asiatiske (japanske), raske forsøgspersoner ingen forskel i den farmakokinetiske profil ved sammenligning med kaukasiske, raske forsøgspersoner. Der blev heller ikke observeret forskelle i plasmaclearance hos sorte og kaukasiske patienter, som gennemgik ortopædkirurgi.

Nedsat leverfunktion - Farmakokinetikken af fondaparinux er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke observeret nogen speciel fare for mennesker i ikke kliniske data baseret på traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Reproduktionstoksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko, men gav ikke tilstrækkelig dokumentation for sikkerhedsmarginer på grund af begrænset eksponering i dyreforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må denne medicin ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I-glascylinder (1 ml), hvorpå er monteret en kanyle 27 gauge og længde 12,7 mm tilproppet med en bromobutyl eller chlorobutyl elastomerprop.

Quixidar fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter med et violet, automatisk sikkerhedssystem. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den subkutane injektion foretages ligesom med en klassisk injektionssprøjte.

Lægemidler til parenteral brug skal kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning før indgift.

Instruktion i selvinjektion findes beskrevet i indlægssedlen.

De fyldte Quixidar injektionssprøjter er forsynet med et system til beskyttelse af kanylen, som beskytter mod skader pga. nålestik efter injektionen.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/206/015-017, 20

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Første MT: 21. marts 2002

Fornyelse af MT: 21. marts 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet, som beskrevet i Modul 1.8.1 i juni 2006-versionen af ansøgningsmaterialet til markedsføringstilladelsen er på plads og fungerer, før produktet når markedet, og så længe produktet er markedsført.

Risikohåndteringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at udføre de studier og yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen, som aftalt i version 1.2 i Risikohåndteringsplan (Risk Management Plan, RMP) anført i Modul 1.8.2 i ansøgningen til markedsføringstilladelsen og efterfølgende CHMP-krav til opdateringer af RMP.

Ifølge CHMP's retningslinjer for risikohåndteringssystemer i forbindelse med humane lægemidler, skal en opdateret RMP indsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedopdatering (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Yderligere skal en opdateret RMP indsendes:

- Når ny information modtages, som har indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller aktiviteter for risikominimering.
- Inden for 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- Efter krav fra EMEA

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte (0,3 ml) indeholder 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

UDLØBSDATO {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/207/005 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/006 – 7 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/007 – 10 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/008 – 20 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske

Fondaparinux Na

Sc

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionsprøjte (0,5 ml) indeholder 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

UDLØBSDATO {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/207/001 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/002 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/003 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/004 – 2 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske
Fondaparinux Na

s.c./i.v.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionsprøjte (0,4 ml) indeholder 5 mg fondaparinuxnatrium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Legemsvægt under 50 kg.

8. UDLØBSDATO

UDLØBSDATO {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/207/009 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/010 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/011 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/018 – 2 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvæske
Fondaparinux Na

Sc

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionsprøjte (0,6 ml) indeholder 7,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Legemsvægt 50-100 kg.

8. UDLØBSDATO

UDLØBSDATO {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/207/012 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/013 – 7 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/014 – 10 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/019 – 20 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske
Fondaparinux Na

Sc

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionsprøjte (0,8 ml) indeholder 10 mg fondaparinuxnatrium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, 2 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 7 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 10 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem
Injektionsvæske, opløsning, 20 fyldte injektionssprøjter med automatisk sikkerhedssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Legemsvægt over 100 kg.

8. UDLØBSDATO

UDLØBSDATO {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/207/015 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/016 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/017 – 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/02/207/020 – 2 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

15. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvæske
Fondaparinux Na

Sc

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvæske, opløsning

Fondaparinuxnatrium

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Quixidar til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Quixidars virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Quixidar
3. Sådan skal du bruge Quixidar
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Quixidar
6. Yderligere oplysninger

1. QUIXIDARS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Quixidar er et lægemiddel, som hjælper med til at forhindre at der dannes blodpropper i blodkarrene (et antitrombotisk middel).

Quixidar indeholder et syntetisk stof kaldet fondaparinuxnatrium. Dette forhindrer koagulationsfaktor Xa ("ti-A") i at fungere i blodet, og forebygger derved dannelsen af uønskede blodpropper (trombose) i blodkarrene.

Quixidar anvendes til:

- at forebygge dannelsen af blodpropper i blodkar i benene eller lungerne efter en ortopædisk operation (f.eks. i hofte eller knæ), eller efter en operation i maven.
- at forebygge dannelsen af blodpropper under og umiddelbart efter en periode med nedsat bevægelighed på grund af akut sygdom.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE QUIXIDAR

Brug ikke Quixidar:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for fondaparinuxnatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en bakteriel hjerteinfektion
- hvis du har en meget alvorlig nyresygdom

→ Fortæl det til lægen, hvis du mener, at noget af dette passer på dig. Hvis det gør, må du **ikke** tage Quixidar.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Quixidar:

Din læge behøver at vide dette, før du bruger Quixidar:

- hvis du har risiko for blodtab (ukontrollerede blødninger) på grund af:
 - Mavesår.
 - Blødersygdomme.
 - nylig hjerneblødning (intrakraniell blødning).

- **nylig operation i hjerne, ryg eller øjne.**
 - **hvis du lider af en alvorlig leversygdom.**
 - **hvis du lider af en nyresygdom.**
 - **hvis du er 75 år eller ældre.**
 - **hvis du vejer under 50 kg.**
- Fortæl det til din læge hvis dette passer på dig.

Børn

Quixidar er ikke undersøgt for børn og unge under 17 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan påvirke virkningen af Quixidar eller selv blive påvirket af Quixidar.

Graviditet og amning

Quixidar bør kun ordineres til gravide kvinder, hvis det er absolut nødvendigt. Du bør ikke amme, hvis du får Quixidar. Hvis du er **gravid**, tror du måske er gravid, eller hvis du **ammer**:

→ Fortæl det til din læge eller apoteket.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Quixidar

Denne medicin indeholder mindre end 23 mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE QUIXIDAR

Brug altid Quixidar nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Den sædvanlige dosis er 2,5 mg daglig, taget på næsten samme tidspunkt hver dag.

Hvis du lider af en nyresygdom, vil din dosis muligvis blive nedsat til 1,5 mg daglig.

Sådan tager du Quixidar

- Quixidar gives som en injektion under huden (subkutant) i en hudfold nederst på maven. Injektionssprøjten indeholder den præcise dosis, som du har behov for. Der er forskellige injektionssprøjter for 2,5 mg og 1,5 mg dosis. **Se den trinvise vejledning i brugen til sidst i den danske indlægsseddel.**
- Quixidar må **ikke** gives som injektion i en muskel.

Hvor længe skal du bruge Quixidar?

Eftersom Quixidar forebygger en alvorlig tilstand, bør du fortsætte behandlingen i den periode, lægen har fastlagt.

Hvis du har taget for meget Quixidar

Kontakt så hurtig som mulig din læge eller apotek for hjælp, da der er øget risiko for blødninger.

Hvis du har glemt at bruge Quixidar

- Tag den manglende dosis så snart du kommer i tanke om den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.
- Kontakt din læge eller apotek, hvis der er noget som, du er i tvivl om.

Stop ikke med at tage Quixidar uden vejledning

Hvis du stopper behandlingen før det tidspunkt, lægen har sagt, er der risiko for, at du får en blodprop i en vene i benet eller i lungerne. **Kontakt din læge eller apotek ved ophør med behandling tidligere end planlagt.**

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om, eller hvis du føler dig usikker på brugen af Quixidar.

4. BIVIRKNINGER

Quixidar kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger

Disse kan opstå hos **mere end 1 af 100 personer**, som er behandlet med Quixidar.

- **blødninger** (f.eks. fra operationsstedet, fra allerede eksisterende mavesår, næseblod, tandkød)
- **anæmi** (nedsat antal røde blodlegemer).

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan opstå hos **færre end 1 af 100 personer**, som er behandlet med Quixidar

- blå mærker eller hævelse (ødem)
- sygdomsfølelse (kvalme eller opkastning)
- brystsmerte
- åndenød
- udslæt eller kløe
- udsivning fra operationsstedet
- feber
- nedsat eller øget antal blodplader (får blodet til at størkne)
- forhøjede levertal.

Sjældne bivirkninger

Disse kan opstå hos **mindre end 1 af 1000 personer**, som er behandlet med Quixidar.

- allergiske reaktioner
- indre blødning i hjernen eller maven
- uro eller konfusion
- hovedpine
- besvimelse eller svimmelhed, lavt blodtryk
- døsighed eller træthed
- rødme
- hoste
- smerte i ben eller mavesmerte
- diaré eller forstoppelse
- fordøjelsesbesvær
- sårinfektion
- forhøjet indhold af bilirubin (stof produceret i leveren) i blodet
- nedsat indhold af kalium i blodet

Hvis du får bivirkninger

→ **Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre eller generende**, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU QUIXIDAR

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Må ikke fryses.
- Quixidar behøves ikke at blive opbevaret i køleskab.

Brug ikke Quixidar:

- efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- hvis du bemærker, at opløsningen indeholder partikler eller er misfarvet.
- hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget.
- hvis du har lukket op for en sprøjte, som du ikke anvender med det samme.

Bortskaffelse af injektionssprøjter

Af hensyn til miljøet må du **ikke** smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler vil være med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**Quixidar indeholder:**

- Det aktive stof er 1,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,3 ml injektionsvæske
- De øvrige indholdsstoffer er natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre og/eller natriumhydroxid til pH-justering.

Quixidar indeholder ikke animalske produkter.

Quixidars udseende og pakningstørrelse

Quixidar er en klar og farveløs injektionsvæske. Det leveres i en fyldt engangssprøjte forsynet med et automatisk sikkerhedssystem til forebyggelse af nålestik efter brug. Det fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter (det er muligt, at ikke alle pakningsstørrelser markedsføres).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien

Fremstiller:

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Quixidar på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Quixidar, skal du henvende dig til den locale repræsentant:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Sikkerhedssprøjten forskellige dele:

- ① Stift hylster til kanylen
- ② Hætte
- ③ Stempel
- ④ Fingerstøtte
- ⑤ Sikkerhedsmanchet



Kanyle FØR BRUG



Kanyle EFTER BRUG



VEJLEDNING I BRUG AF QUIXIDAR (trin for trin)

Instruktion

1. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe og tør med håndklæde.
2. Tag injektionssprøjten ud af æsken og check:
 - at udløbsdatoen ikke er overskredet
 - at opløsningen er klar og farveløs, samt ikke indeholder partikler
 - at injektionssprøjten ikke tidligere har været åbnet, og ikke er beskadiget

3. Sæt eller læg dig i en behagelig stilling.

Vælg et sted nederst på maven, mindst 5 cm fra navlen (fig. A).

Indsprøjtningerne foretages skiftevis i venstre og højre side nederst på maven. Dette vil mindske evt. ubehag ved injektionsstedet.

Spørg din sygeplejerske eller læge til råds, hvis det ikke er muligt at give injektionen nederst på maven.



Figur A

4. Rens injektionsområdet med en spritserviet.

5. Hold fast i cylinderen med den ene hånd.

Fjern hættten, som beskytter stemplet, ved at trække den af (fig. B).

Smid hættten ud.



Figur B

6. Fjern hylstret fra kanylen ved først at dreje det og dernæst trække det direkte væk fra sprøjten cylinder (fig. C).

Smid hylstret ud.



Figur C

Vigtigt!

- **Undgå at røre ved kanylen** eller lade den komme i berøring med omgivelserne før injektionen.
- Det er helt normalt, at der er en lille luftboble i sprøjten. **Forsøg ikke at fjerne denne luftboble før indsprøjtning** – du risikerer at spilde medicinen.

7. Efter rensning dannes en fold i huden ved at nibe let.

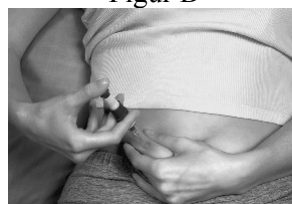
Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen (fig. D).



Figur D

8. Hold godt fast i sprøjten ved fingerstøtten.

Indfør kanylen i hele dens længde vinkelret på hudfolden (fig. E).



Figur E

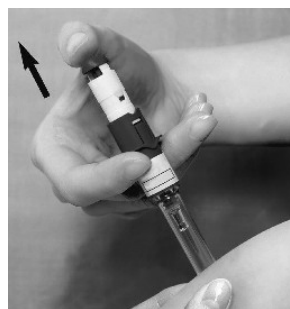
9. Tøm sprøjten HELT ved at trykke stemplet helt i bund.

Derved aktiveres det automatiske system til beskyttelse af kanylen (fig. F).



Figur F

10. **Slip stemplet igen**, så nålen automatisk trækker sig ud af huden og op i en sikkerhedsmanchet, hvor den fastlåses permanent (fig. G).



Figur G

Smid ikke den brugte sprøjte ud med husholdningsaffaldet. Smid den ud, som anvist af din læge eller apotek.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Quixidar til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. **Quixidars virkning og hvad du skal bruge det til**
2. **Det skal du vide, før du begynder at bruge Quixidar**
3. **Sådan skal du bruge Quixidar**
4. **Bivirkninger**
5. **Sådan opbevarer du Quixidar**
6. **Yderligere oplysninger**

1. QUIXIDARS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Quixidar er et lægemiddel, som hjælper med til at forhindre, at der dannes blodpropper i blodkarrene (et antitrombotisk middel).

Quixidar indeholder et syntetisk stof kaldet fondaparinuxnatrium. Dette forhindrer koagulationsfaktor Xa ("ti-A") i at fungere i blodet, og forebygger derved dannelsen af uønskede blodpropper (trombose) i blodkarrene.

Quixidar anvendes til:

- at forebygge dannelsen af blodpropper i blodkar i benene eller lungerne efter en ortopædisk operation (f.eks. i hofte eller knæ), eller efter en operation i maven.
- at forebygge dannelsen af blodpropper under og umiddelbart efter en periode med nedsat bevægelighed på grund af akut sygdom.
- at behandle visse typer af hjerteanfald og alvorlige tilfælde af angina (smerte, som skyldes forsnævring i blodkarrene omkring hjertet).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE QUIXIDAR

Brug ikke Quixidar:

- **hvis du er overfølsom** (allergisk) over for fondaparinuxnatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- **hvis du bløder kraftigt**
- **hvis du har en bakteriel hjerteinfektion**
- **hvis du har en meget alvorlig nyresygdom**

→ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at noget af dette passer på dig. Hvis det gør, må du **ikke** tage Quixidar.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Quixidar:

Din læge behøver at vide dette, før du bruger Quixidar:

- **om du har risiko for blodtab** (ukontrollerede blødninger) på grund af:
 - mavesår.
 - **Blødersygdomme.**
 - nylig **hjerneblødning** (*intrakraniel blødning*).
 - **nylig operation** i hjerne, ryg eller øjne.
- **hvis du lider af en alvorlig leversygdom.**
- **hvis du lider af en nyresygdom.**
- **hvis du er 75 år eller ældre.**
- **hvis du vejer under 50 kg.**

→ **Fortæl det til lægen**, hvis dette passer på dig.

Børn

Quixidar er ikke undersøgt for børn og unge under 17 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan påvirke virkningen af Quixidar eller selv blive påvirket af Quixidar.

Graviditet og amning

Quixidar bør kun ordineres til gravide kvinder, hvis det er absolut nødvendigt. Du bør ikke amme, hvis du får Quixidar. Hvis du er **gravid**, tror du måske er gravid, eller hvis du **ammer**:

→ **Fortæl det til din læge eller apoteket.**

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Quixidar

Denne medicin indeholder mindre end 23 mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE QUIXIDAR

Brug altid Quixidar nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Den sædvanlige dosis er 2,5 mg daglig, taget på næsten samme tidspunkt hver dag.

Hvis du lider af en nyresygdom, vil din dosis muligvis blive nedsat til 1,5 mg daglig.

Sådan tager du Quixidar

- Quixidar gives som en injektion under huden (subkutant) i en hudfold nederst på maven. Injektionssprøjten indeholder den præcise dosis, som du har behov for. Der er forskellige injektionssprøjter for 2,5 mg og 1,5 mg dosis. **Se den trinvis vejledning i brugen til sidst i den danske indlægsseddel.** Til behandling af visse typer af hjerteanfald vil lægen give dig den første dosis i en vene (*intravenøst*)
- Quixidar må **ikke** gives som injektion i en muskel

Hvor længe skal du bruge Quixidar?

Eftersom Quixidar forebygger en alvorlig tilstand, bør du fortsætte behandlingen i den periode, lægen har fastlagt.

Hvis du har taget for meget Quixidar

Kontakt så hurtigt som muligt din læge eller apotek for hjælp, da der er øget risiko for blødninger.

Hvis du har glemt at tage Quixidar

- **Tag den manglende dosis så snart du kommer i tanke om den. Du må ikke indsprøjte en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.**
- **Kontakt din læge eller apotek, hvis der er noget, som du er i tvivl om.**

Stop ikke med at tage Quixidar uden vejledning

Hvis du stopper behandlingen før det tidspunkt, lægen har sagt, er der risiko for, at du får en blodprop i en vene i benet eller i lungerne. **Kontakt din læge eller apotek ved ophør med behandling tidligere end planlagt.**

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om, eller hvis du føler dig usikker på brugen af Quixidar.

4. BIVIRKNINGER

Quixidar kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger

Disse kan opstå **hos mere end 1 ud af 100 personer**, som er behandlet med Quixidar

- **blødninger** (f.eks. fra operationsstedet, fra allerede eksisterende mavesår, næseblod, tandkød)
- **anæmi** (nedsat antal røde blodlegemer).

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan opstå hos **færre end 1 ud af 100 personer**, som er behandlet med Quixidar

- blå mærker eller hævelse (ødem)
- sygdomsfølelse (kvalme eller opkastning)
- brystsmerte
- åndenød
- udslæt eller hudkløe
- udsivning fra operationsstedet
- feber
- nedsat eller øget antal blodplader (får blodet til at størkne)
- forhøjede levertal

Sjældne bivirkninger

Disse kan opstå hos **mindre end 1 ud af 1000 personer**, som er behandlet med Quixidar

- allergiske reaktioner
- indre blødning i hjernen eller maven
- uro eller konfusion
- hovedpine
- besvimelse eller svimmelhed, lavt blodtryk
- døsigthed eller træthed
- rødme
- hoste
- smerte i ben eller mavesmerte
- diaré eller forstoppelse
- fordøjelsesbesvær
- sårinfektion
- forhøjet indhold af bilirubin (et stof produceret i leveren) i blodet
- nedsat indhold af kalium i blodet

Hvis du får bivirkninger

→ **Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre eller generende, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.**

5. SÅDAN OPBEVARER DU QUIXIDAR

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Må ikke fryses.
- Quixidar behøves ikke at blive opbevaret i køleskab.

Brug ikke Quixidar:

- efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- hvis du bemærker, at opløsningen indeholder partikler eller er misfarvet
- hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget
- hvis du har lukket op for en sprøjte, som du ikke anvender med det samme.

Bortskaffelse af injektionssprøjter

Af hensyn til miljøet må du **ikke** smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler vil være med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Quixidar indeholder:

- Det aktive stof er 2,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,5 ml injektionsvæske
- De øvrige indholdsstoffer er natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre og/eller natriumhydroxid til pH-justering.

Quixidar indeholder ikke animalske produkter.

Quixidars udseende og pakningstørrelse

Quixidar er en klar og farveløs injektionsvæske. Det leveres i en fyldt engangssprøjte forsynet med et, automatisk sikkerhedssystem til forebyggelse af nålestik efter brug. Det fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter (det er muligt, at ikke alle pakningsstørrelser markedsføres).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien

Fremstiller:

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i

Du kan finde yderligere information om Quixidar på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

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
ninfo@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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Sikkerhedssprøjten forskellige dele:

- ① Stift hylster til kanylen
- ② Hætte
- ③ Stempel
- ④ Fingerstøtte
- ⑤ Sikkerhedsmanchet



Kanyle FØR BRUG



Kanyle EFTER BRUG



VEJLEDNING I BRUG AF QUIXIDAR (trin for trin)

Instruktion

1. **Vask hænderne grundigt** med vand og sæbe og tør med håndklæde.
2. **Tag injektionssprøjten ud af æsken og check:**
 - at udløbsdatoen ikke er overskredet
 - at opløsningen er klar og farveløs, samt ikke indeholder partikler
 - at injektionssprøjten ikke tidligere har været åbnet, og ikke er beskadiget

3. Sæt eller læg dig i en behagelig stilling.

Vælg et sted nederst på maven, mindst 5 cm fra navlen (fig. A).

Indsprøjtningerne foretages skiftevis i venstre og højre side nederst på maven. Dette vil mindske evt. ubehag ved injektionsstedet.

Spørg din sygeplejerske eller læge til råds, hvis det ikke er muligt at give injektionen nederst på maven.



Figur A

4. **Rens injektionsområdet med en spritserviet.**

5. **Hold fast i cylinderen med den ene hånd.**

Fjern hættten, som beskytter stemplet, ved at trække den af (fig. B).

Smid hættten ud.



Figur B

6. **Fjern hylstret fra kanylen** ved først at dreje det og dernæst trække det direkte væk fra sprøjten cylinder (fig. C).

Smid hylstret ud.



Figur C

Vigtigt!

- **Undgå at røre ved kanylen** eller lade den komme i berøring med omgivelserne før injektionen.
- Det er helt normalt, at der er en lille luftboble i sprøjten. **Forsøg ikke at fjerne denne luftboble før indsprøjtning** – du risikerer at spilde medicinen.

7. **Efter rensning dannes en fold i huden ved at nibe let.**

Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen (fig. D).



Figur D

8. **Hold godt fast i sprøjten ved fingerstøtten.**

Indfør kanylen i hele dens længde vinkelret på hudfolden (fig. E).



Figur E

9. **Tøm sprøjten HELT ved at trykke stemplet helt i bund.**

Derved aktiveres det automatiske system til beskyttelse af kanylen (fig. F).



Figur F

10. **Slip stemplet igen**, så nålen automatisk trækker sig ud af huden og op i en sikkerhedsmantel, hvor den fastlåses permanent (fig. G).



Figur G

Smid ikke den brugte sprøjte ud med husholdningsaffaldet. Smid den brugte sprøjte ud, som anvist af din læge eller apoteket.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvæske, opløsning
Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
Fondaparinuxnatrium.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Quixidar til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Quixidars virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Quixidar
3. Sådan skal du bruge Quixidar
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Quixidar
6. Yderligere oplysninger

1. QUIXIDARS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Quixidar er et lægemiddel, som hjælper med at forhindre, at der dannes blodpropper i blodkarrene (et antitrombotisk middel).

Quixidar indeholder et syntetisk stof kaldet fondaparinuxnatrium. Dette forhindrer, koagulationsfaktor Xa ("ti-A") i at fungere i blodet og forebygger derved dannelsen af uønskede blodpropper (trombose) i blodkarrene.

Quixidar anvendes til at behandle patienter med en blodprop i blodkar i benene (dyb venetrombose) og/eller i lungerne (pulmonær emboli).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE QUIXIDAR

Brug ikke Quixidar:

- **hvis du er overfølsom** (allergisk) over for fondaparinuxnatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- **hvis du bløder kraftigt**
- **hvis du har en bakteriel hjerteinfektion**
- **hvis du har en meget alvorlig nyresygdom**

→ **Fortæl det til lægen**, hvis du mener, at noget af dette passer på dig. Hvis det gør, må du **ikke** tage Quixidar.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Quixidar:

Din læge behøver at vide dette, før du bruger Quixidar

- **hvis du har risiko for blodtab** (ukontrollerede blødninger) på grund af:
 - mavesår
 - blødersygdomme
 - nylig **hjerneblødning** (intrakraniell blødning)
 - nylig **operation** i hjerne, ryg eller øjne
- **hvis du lider af en alvorlig leversygdom**

- **hvis du lider af en nyresygdom**
 - **hvis du er 75 år eller ældre**
- **Fortæl det til lægen**, hvis dette passer på dig.

Børn

Quixidar er ikke undersøgt for børn og unge under 17 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Visse andre lægemidler kan påvirke virkningen af Quixidar eller selv blive påvirket af Quixidar.

Graviditet og amning

Quixidar bør kun ordineres til gravide kvinder, hvis det er absolut nødvendigt. Du bør ikke amme, hvis du får Quixidar. Hvis du er **gravid**, tror du måske er gravid, eller hvis du **ammer**:

→ **Fortæl det til din læge eller apoteket.**

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Quixidar

Denne medicin indeholder mindre end 23 mg natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE QUIXIDAR

Brug altid Quixidar nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Din vægt	Sædvanlig dosis
Under 50 kg	5 mg daglig.
Mellem 50 kg og 100 kg	7,5 mg daglig.
Over 100 kg	10 mg daglig. Denne dosis kan blive nedsat til 7,5 mg daglig, hvis du lider af en nyresygdom.

Quixidar skal tages på næsten samme tidspunkt hver dag.

Sådan tager du Quixidar

- Quixidar gives som en injektion under huden (subkutan) i en hudfold nederst på maven. Injektionssprøjten indeholder den præcise dosis, som du har behov for. Der er forskellige injektionssprøjter for 5 mg, 7,5 mg og 10 mg dosis. **Se den trinvis vejledning i brugen til sidst i den danske indlægssedlen.**
- Quixidar må **ikke** gives som injektion i en muskel.

Hvor længe skal du bruge Quixidar

Eftersom Quixidar forebygger en alvorlig tilstand, bør du fortsætte behandlingen i den periode, lægen har fastlagt.

Hvis du har taget for meget Quixidar

Kontakt så hurtigt som muligt din læge eller apotek for hjælp, da der er øget risiko for blødninger.

Hvis du har glemt at tage Quixidar

- Tag den manglende dosis så snart du kommer i tanke om den. Du må ikke indsprøjte en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.
- Kontakt din læge eller apotek, **hvis der er noget, som du er i tvivl om.**

Stop ikke med at tage Quixidar uden vejledning

Hvis du stopper behandlingen før det tidspunkt, lægen har sagt, er du ikke behandlet korrekt og der er risiko for, at du får en ny blodprop i en vene i benet eller i lungerne. **Kontakt din læge eller apotek ved ophør med behandling tidligere end planlagt.**

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om, eller hvis du føler dig usikker på brugen af Quixidar.

4. BIVIRKNINGER

Quixidar kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger

Disse kan opstå **hos mere end 1 af 100 personer**, som er behandlet med Quixidar

- **blødninger** (f.eks. fra operationsstedet, fra allerede eksisterende mavesår, næseblod, blå mærker).

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan opstå **hos færre end 1 af 100 personer**, som er behandlet med Quixidar

- hævelse (ødem)
- hovedpine
- smerter
- sygdomsfølelse (kvalme eller opkastning)
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat antal blodplader (får blodet til at størkne)
- forhøjede levertal.

Sjældne bivirkninger

Disse kan opstå **hos mindre end 1 af 1000 personer**, som er behandlet med Quixidar

- allergiske reaktioner
- indre blødning i hjerne, lever eller mave
- udslæt
- svimmelhed
- smerte og hævelser ved indstikstedet
- øget antal blodplader (får blodet til at størkne)
- øget nitrogenindhold i blodet.

Hvis du får bivirkninger

→ **Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre eller generende, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.**

5. SÅDAN OPBEVARER DU QUIXIDAR

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Må ikke fryses.
- Quixidar behøves ikke at blive opbevaret i køleskab.

Brug ikke Quixidar:

- efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- hvis du bemærker, at opløsningen indeholder partikler eller er misfarvet.
- hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget.
- hvis du har lukket op for en sprøjte, som du ikke anvender med det samme.

Bortskaffelse af injektionssprøjter:

Af hensyn til miljøet må du **ikke** smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler vil være med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**Quixidar indeholder:**

Det aktive stof er:

- 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvæske
- 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvæske
- 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvæske

De øvrige indholdsstoffer er natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre/natriumhydroxid til pH-justering.

Quixidar indeholder ikke animalske produkter.

Quixidars udseende og pakningstørrelse

Quixidar er en klar og farveløs eller svag gul injektionsvæske. Det leveres i en fyldt engangssprøjte forsynet med et automatisk sikkerhedssystem til forebyggelse af nålestik efter brug.

De fås i pakninger med 2, 7, 10 og 20 fyldte injektionssprøjter (det er muligt, at ikke alle pakningsstørrelser markedsføres).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien

Fremstiller:

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Quixidar på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Quixidar, skal du henvende dig til den locale repræsentant:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Sikkerhedssprøjten forskellige dele:

- ① Stift hylster til kanylen
- ② Hætte
- ③ Stempel
- ④ Fingerstøtte
- ⑤ Sikkerhedsmanchet



Kanyle FØR BRUG



Kanyle EFTER BRUG



VEJLEDNING I BRUG AF QUIXIDAR (trin for trin)

Instruktion

1. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe og tør med håndklæde.

2. Tag injektionssprøjten ud af æsken og check:

- at udløbsdatoen ikke er overskredet.
- at opløsningen er klar og farveløs eller svag gul, samt ikke indeholder partikler.
- at injektionssprøjten ikke tidligere har været åbnet, og ikke er beskadiget.

3. Sæt eller læg dig i en behagelig stilling.

Vælg et sted nederst på maven, mindst 5 cm fra navlen (fig. A).

Indsprøjtningerne foretages skiftevis i venstre og højre side nederst på maven. Dette vil mindske evt. ubehag ved injektionsstedet. Spørg din sygeplejerske eller læge til råds, hvis det ikke er muligt at give injektionen nederst på maven.



Figur A

4. Rens injektionsområdet med en spritserviet.

5. Hold fast i cylinderen med den ene hånd.

Fjern hættten, som beskytter stemplet, ved at trække den af (fig. B).

Smid hættten ud.



Figur B

6. **Fjern hylstret fra kanylen** ved først at dreje det og dernæst trække det direkte væk fra sprøjtes cylinder (fig. C). **Smid hylstret ud.**

Vigtigt!

- **Undgå at røre ved kanylen** eller lade den komme i berøring med omgivelserne før injektionen.
- Det er helt normalt, at der er en lille luftboble i sprøjten. **Forsøg ikke at fjerne denne luftboble før indsprøjtning** – du risikerer at spilde medicinen.



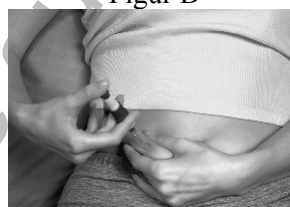
Figur C

7. **Efter rensning dannes en fold i huden ved at nive let.** Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen (fig. D).



Figur D

8. **Hold godt fast i sprøjten ved fingerstøtten.** Indfør kanylen i hele dens længde vinkelret på hudfolden (fig. E).



Figur E

9. **Tøm sprøjten HELT ved at trykke stemplet helt i bund.** Derved aktiveres det automatiske system til beskyttelse af kanylen (fig. F).



Figur F

10. **Slip stemplet igen**, så nålen automatisk trækker sig ud af huden og op i en sikkerhedsmanchet, hvor den fastlåses permanent (fig. G).



Figur G

Smid ikke den brugte sprøjte ud med husholdningsaffaldet. Smid den brugte sprøjte ud, som anvist af din læge eller apoteket.