

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku (0,3 ml) sisältää 1,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

Apuaine(et): sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski kuten potilailla, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus (ks. kohta 5.1).

Laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joilla on arvioitu olevan suuri riski laskimotromboembolioille ja jotka ovat immobilisoituneita johtuen akuutista sairaudesta kuten sydämen vajaatoiminnasta ja/tai akuutista hengityselinsairaudesta, ja/tai akuutista infektiosta tai tulehdussairaudesta.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaat, joille tehdään suuri ortopedinen tai abdominaalinen leikkaus

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa postoperatiivisesti injektiona ihon alle.

Aloitusannos tulee antaa 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen edellyttäen, että verenvuoto on tyrehtynyt.

Hoittoa tulee jatkaa kunnes laskimotromboembolian riski on pienentynyt, yleensä kunnes potilas on jalkeilla, vähintään 5-9 päivän ajan leikkauksen jälkeen. Kokemuksen mukaan lonkkamurtuman takia leikatuilla potilailla syvän laskimotukoksen riski jatkuu yli yhdeksän päivää toimenpiteen jälkeen. Näillä potilailla pitäisi harkita ylimääräistä 24 päivän pitkäaikaista profylaksiaa fondaparinuuksilla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on yksilöllisen riskiarvioinnin perusteella suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. 6-14 päivän hoidon kesto on kliinisesti tutkittu (ks. kohta 5.1).

Erityispotilasryhmät

Potilailla, joille tehdään leikkaus, ensimmäisen fondaparinuuksiinjektion ajankohtaa koskevaa ohjetta tulee noudattaa erityisen tarkasti ≥ 75 -vuotiailla potilailla, ja/tai < 50 kg:n painoisilla ja/tai munuaisfunktion heikennyttyä siten, että kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min.

Ensimmäinen fondaparinuuksiannos tulee antaa aikaisintaan 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen. Injektiota ei tule antaa, ellei verenvuoto ole tyrehtynyt (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta -Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20 - 50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annostusta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla munuaistoiminnan heikkeneminen on lievää (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min).

Heikentynyt maksan toiminta -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen (ks. kohta 4.4).

Lapset -Fondaparinuuksin käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Fondaparinuuksi annetaan injektiona syväälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmapuolaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoiimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoiimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiseksi, ks. kohta 6.6 .

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille;
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto;
- akuutti bakterielli endokardiitti;
- vakava munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Verenvuoto

Fondaparinuuksi tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotöhäiriötä (esim. verihitulemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuksin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Tarvittaessa tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni,

tiklopidiini tai klopidooreli) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Potilaat, joille tehdään suuri ortopedinen leikkaus, pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen mahdollisesti johtavien kovakalvon ulkopuolisten verenpurkautumien tai selkäytimen verenpurkaumien mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos fondaparinuuksia käytetään spinaali- tai epiduraalipuudutuksen tai selkäydinpunktion yhteydessä. Näiden harvinaisten tapahtumien vaara saattaa olla suurempi kestoepiduraalikatetrien leikkauksen jälkeisessä käytössä tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuusialtistusta (ks. kohta 5.2). Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

< 50 kg painavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski. Fondaparinuusien eliminaatio vähenee painon mukaan. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Fondaparinuuksi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, on suurentunut verenvuoto- ja laskimotromboemboliatapahtumienriski ja hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Kliinistä tietoa potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, on rajallisesti saatavilla.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuusiansiannon säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuusien käyttöä tulee kuitenkin harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT)

Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyypin II HIT-potilailta. Fondaparinuusien tehoa ja turvallisuutta ei ole varsinaisesti tutkittu tyypin II HIT-potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Oraalisilla antikoagulanteilla (varfariini), trombosyyttejä estävillä lääkeaineilla (asetyylisalisyylihappo), ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä (piroksikaami) ja digoksiinilla ei ollut fondaparinuusien farmakokinetiikkaan liittyviä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutustutkimuksissa käytetty fondaparinuusiansiannon (10 mg) oli suurempi mitä nykyisiin käyttötarkoituksiin suositellaan. Fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-tasoon, ei vuotoaikaan asetyyliisalisyylihappo- tai piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

Jatkohoito toisella antikoagulanttivalmisteella

Jos jatkohoito aloitetaan hepariinilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla, ensimmäinen injektio tulee pääsääntöisesti antaa vuorokauden kuluttua viimeisestä fondaparinuusien injektioista.

Jos tarvitaan jatkohoitoa K-vitamiinin antagonistilla, fondaparinuusien hoitoa tulee jatkaa, kunnes INR-tavoitetaso on saavutettu.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja fondaparinuuksin käytöstä raskaana oleville naisille. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Fondaparinuuksi erittyy rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuusihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Fondaparinuuksi 2,5 mg:n turvallisuutta on arvioitu 3 595 potilaalla, joille tehtiin suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan, 327 potilaalla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin kolmen viikon ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen, 1407 potilaalle tehtiin abdominaalinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan ja 425 potilaalla, joilla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski, hoidettiin 14 päivän ajan.

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen ≥ 10 ; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/100000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä; näitä haittavaikutuksia tulkittaessa tulisi ottaa huomioon tutkimusasetelman kirurginen ja lääketieteellinen yhteys.

MedDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset potilailla, joille tehty suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja/tai abdominaalinen leikkaus	Haittavaikutukset sisätautipotilailla
<i>Infektiot</i>	<i>Harvinaiset:</i> postoperatiivinen haavainfektio	
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> postoperatiivinen verenvuoto, anemia <i>Melko harvinaiset:</i> verenvuoto (nenäverenvuoto, gastrointestinaalinen verenvuoto, veriyskös, verivirtsaisuus, verenpurkauma), trombosytopenia, purppura, trombosytomia, epänormaalit verihiutaleet, hyytymishäiriö	<i>Yleinen:</i> verenvuoto (verenvuoto, verivirtsaisuus, veriyskös, ienverenvuoto) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypokalemia	

<i>Hermosto</i>	<i>Harvinaiset:</i> ahdistus, uneliaisuus, huimaus, heitehuimaus, päänsärky, sekavuus	
<i>Verisuonisto</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Harvinaiset:</i> hengenahdistus, yskiminen	<i>Melko harvinaiset:</i> hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu, ruoansulatushäiriö, gastriitti, ummetus, ripuli	
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> maksa entsyymien lisääntyminen, poikkeavat maksan toimintakokeet <i>Harvinaiset:</i> bilirubinemia	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> turvotus, äärialueiden turvotus, kuume, eritteiden valuminen haavasta <i>Harvinaiset:</i> rintakipu, uupumus, kuumat aallot, jalkakipu, genitaalialueen turvotus, punastuminen, synkope	<i>Melko harvinaiset:</i> rintakipu

Muissa tutkimuksissa tai markkinoinnin jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisia intrakraniaalisia- / intrakerebraalisia- tai retroperitoneaalisia vuotoja.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuoksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuoksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (ATIII) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti ATIII:en fondaparinuuksi voimistaa ATIII:n aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhiyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiiutaleisiin.

Fondaparinuuksi annoksella 2,5 mg ei vaikuta tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyyttiseen aktiivisuuteen.

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa sairastavien potilaiden seerumi ei ristireagoi fondaparinuuksin kanssa.

Kliiniset tutkimukset

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin alaraajojen suuri ortopedinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan:

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) eli proksimaalisten ja distaalisten syvien laskimotromboosien (DVT) ja keuhkoembolioiden (PE) ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinoivelleikkaus. Yli 8 000 potilasta (lonkkamurtuma – 1 711, lonkkaproteesi – 5 829, suuri polvileikkaus – 1 367) tutkittiin kontrolloiduissa II ja III vaiheen kliinisissä tutkimuksissa. Fondaparinuuksia annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 6–8 tunnin kuluttua leikkauksesta verrattiin enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta tai 30 mg kahdesti vuorokaudessa aloitettuna 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Näiden tutkimusten yhteisanalyysissä fondaparinuuksi (suosituksen mukaisella annostuksella ja leikkaustyyppistä riippumatta) vähensi enoksapariiniin verrattuna merkitsevästi VTE-määrää (54 %–95 % CI, 44 %; 63 %), jota arvioitiin enimmillään 11 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Suurin osa päätapahtumista diagnosoitiin ennalta suunnitellulla venografialla ja ne olivat lähinnä distaalista DVT:tä, mutta proksimaalisen DVT:n ilmaantuvuus väheni myös merkitsevästi. Oireisen VTE:n kuten PE:n esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien kesken.

Verrattaessa fondaparinuuksia enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta, suuria vuotoja todettiin 2,8 %:lla suosituksenmukaista annosta saavista fondaparinuuksinpotilaista, kun vastaava luku enoksapariiniryhmässä oli 2,6 %.

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 24 päivän ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen:

satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 737 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä 7 +/- 1 päivän ajan lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Tämän jakson jälkeen 656 potilasta satunnaistettiin saamaan fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä vielä 21 +/- 2 päivän ajan. Fondaparinuuksilla pystyttiin merkitsevästi vähentämään syvän laskimotukoksen esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [3 potilasta (1,4 %) vs. 77 potilasta (35 %), vastaavasti]. Suurin osa (70/80) todetuista syvistä laskimotukoksista oli venografialla diagnostisoituja oireettomia tapauksia. Fondaparinuuksi vähensi merkitsevästi myös oireellisten syvien laskimotukosten esiintyvyyttä (syvä laskimotukos ja/tai keuhkoveritulppa) [1 (0,3 %) vs. 9 (2,7 %) potilasta] sisältäen kaksi kuolemaan johtanutta keuhkoveritulppaa lumelääkeryhmässä. Merkittäviä ei-fataaleja leikkauksen vuotoja todettiin 8 potilaalla (2,4 %), joita hoidettiin fondaparinuuksi 2,5 mg:lla verrattuna 2 (0,6 %) potilaaseen plaseboryhmässä.

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy potilailla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski, kuten potilaille, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus:

Kaksoissockkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 2927 potilasta satunnaistettiin saamaan 7 + 2 vuorokautta fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai 5000 IU daltepariinia kerran vuorokaudessa siten että yksi 2500 IU:n injektio annettiin preoperatiivisesti ja 2500 IU:n injektio postoperatiivisesti. Pääasialliset leikkaukset olivat kooloniin ja peräsuoleen, vatsalaukkuun ja maksaan liittyviä, kolekystektomia ja muita sappitiehysiin liittyviä leikkauksia. 69 %: lta potilaista leikattiin syöpä. Potilaat, joille tehtiin urologinen (muu kuin munuasiin kohdistuva) tai gynekologinen leikkaus, laparoskopinen tai verisuonitoimenpide suljettiin pois tutkimuksesta.

Tässä tutkimuksessa totaalisen VTE:n esiintyvyyks oli 4,6 % fondaparinuuksilla (47/1027) verrattuna daltepariiniin 6,1 % (62/1021): todennäköisyyden väheneminen [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]). Tilastollisesti merkityksetön ero totaalisen VTE:n esiintyvyydessä hoitoryhmien välillä johtui pääasiallisesti oireettoman distaalisen DVT:n vähenemisestä. Oireisen DVT:n esiintyvyyks oli hoitoryhmien välillä samanlainen: 6 potilasta (0,4 %) fondaparinuuksiryhmässä vs 5 potilasta (0,3 %) daltepariiniiryhmässä. Suuressa alaryhmässä potilaita, joilta leikattiin syöpä (69 % potilasaineistosta), fondaparinuuksiryhmässä VTE:n esiintyvyyks oli 4,7 % verrattuna 7,7 % esiintyvyyteen daltepariiniiryhmässä.

Suuria vuotoja todettiin 3,4 %:lla potilaista fondaparinuuksiryhmässä ja 2,4 %:lla potilaista daltepariiniiryhmässä.

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joilla oli suuri riski saada tromboembolisia komplikaatioita johtuen rajoittuneesta liikkuvuudesta akuutin sairauden aikana: satunnaistetussa kaksoissockkotutkimuksessa 839 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2.5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä 6-14 päivän ajan. Tähän tutkimukseen osallistui akuutisti sairaita potilaita, iältään ≥ 60 vuotiaita, joiden oletettiin tarvitsevan vuodelepoa vähintään 4 päivän ajan ja, jotka olivat sairaalassa NYHA III/IV luokan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja/tai akuutin keuhkosairauden ja/tai akuutin infektion tai tulehduksellisen sairauden vuoksi. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi syvien laskimotukoksien esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [18 potilasta (5,6 %) vs 34 potilasta (10,5 %), vastaavasti]. Suurin osa tapahtumista oli oireettomia distaalisia laskimotrombooseja. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi myös kuolemaanjohtavia keuhkoembolioita [0 potilasta (0,0 %) vs 5 potilasta (1,2 %), vastaavasti]. Suuria vuotoja havaittiin yhdellä potilaalla (0,2 %) joka ryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran päivässä annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keinoivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä, ovat: C_{max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin

ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin ATIII:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Metabolia

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Erittyminen/Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispotilasryhmät

Lapsipotilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksien eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehdään ortopedinen leikkaus, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Kehon paino -Fondaparinuuksien plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Maksan vajaatoiminta -Fondaparinuuksien farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistettujen annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät rajallisen altistuksen vuoksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja bromobutyylistä tai klorobutyylistä valmistettu joustomuovinen männänsuojus.

Quixidaria on saatavana 2, 7, 10 ja 20:n automaattisella keltaisella turvajärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Quixidar-esitäytetyn ruiskun neulan suojajärjestelmään on suunniteltu automaattinen turvajärjestelmä suojaamaan injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/005-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24/10/2003
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 2,5 mg fondaparinuuksinatiumia.

Apuaine(et): sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski, kuten potilailla, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus (ks. kohta 5.1).

Laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joilla on arvioitu olevan suuri riski laskimotromboembolioille ja jotka ovat immobilisoituneita johtuen akuutista sairaudesta kuten sydämen vajaatoiminnasta ja/tai akuutista hengityselinsairaudesta, ja/tai akuutista infektiosta tai tulehdussairaudesta.

Epästabiilin angina pectoriksen tai sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito potilailla, joille kiireellinen (<120 min) invasiivinen hoito (PCI) ei ole indisoitu (ks kohdat 4.4 ja 5.1).

ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito potilailla, jotka saavat trombolyyttistä lääkehoitoa tai joille alussa ei anneta muuta reperfuusiohoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaat, joille tehdään suuri ortopedinen tai abdominaalinen leikkaus

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa postoperatiivisesti injektiona ihon alle.

Aloitusannos tulee antaa 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen edellyttäen, että verenvuoto on tyrehtynyt.

Hoitoa tulee jatkaa kunnes laskimotromboembolian riski on pienentynyt, yleensä kunnes potilas on jalkeilla, vähintään 5-9 päivän ajan leikkauksen jälkeen. Kokemuksen mukaan lonkkamurtuman takia leikatuilla potilailla syvän laskimotukoksen riski jatkuu yli yhdeksän päivää toimenpiteen jälkeen. Näillä potilailla pitäisi harkita ylimääräistä 24 päivän pitkäaikaista profylaksiaa fondaparinuuksilla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on yksilöllisen riskiarvioinnin perusteella suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski

Fondaparinuuksin suositusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. 6-14 päivän hoidon kesto on kliinisesti tutkittu (ks. kohta 5.1).

Epästabiilin angina pectoriksen/sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito

Suosittelut fondaparinuuksiannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle.

Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen ja sitä tulee jatkaa enimmillään 8 päivää tai sairaalasta lähtöön saakka, jos tämä tapahtuu aikaisemmin.

Jos potilaalle tehdään pallolaajennustoimenpide (PCI), fraktioimatonta hepariinia (UFH) tulee antaa toimenpiteen aikana paikallisen käytännön mukaan ottaen huomioon potilaan mahdollinen verenvuotoriski ja viimeisestä fondaparinuuksiannoksesta kulunut aika (ks. kohta 4.4). Ihon alle annettavan fondaparinuuksin uudelleenaloitus holkin poiston jälkeen tulee perustua kliiniseen arvioon. Keskeisessä kliinisessä UA/NSTEMI -tutkimuksessa hoito fondaparinuuksilla aloitettiin uudelleen aikaisintaan kahden tunnin kuluttua holkin poistosta.

ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Suosittelut fondaparinuuksiannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen annos fondaparinuuksia annetaan laskimoon ja seuraavat annokset annetaan injektiona ihon alle. Hoito tulee aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen ja sitä jatketaan enimmillään 8 päivää tai sairaalasta lähtöön saakka, jos tämä tapahtuu aikaisemmin.

Jos potilaalle tehdään ei-kiireellinen PCI, fraktioimatonta hepariinia (UFH) tulee antaa PCI:n aikana paikallisen käytännön mukaan ottaen huomioon potilaan mahdollinen verenvuotoriski ja viimeisestä fondaparinuuksiannoksesta kulunut aika (ks. kohta 4.4). Ihon alle annettavan fondaparinuuksin uudelleenaloitus holkin poiston jälkeen tulee perustua kliiniseen arvioon. Keskeisessä kliinisessä STEMI -tutkimuksessa hoito fondaparinuuksilla aloitettiin uudelleen aikaisintaan 3 tuntia holkin poiston jälkeen.

STEMI- tai UA/NSTEMI -potilaalle, jolle tehdään sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG), ei tule antaa fondaparinuuksia, mikäli mahdollista, 24 tuntiin ennen leikkausta. Fondaparinuuksin anto voidaan aloittaa uudelleen 48 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Erityispotilasryhmät

Laskimotromboembolioiden ehkäisy leikkauksen jälkeen

Potilailla, joille tehdään leikkaus, ensimmäisen fondaparinuuksi-injektion ajankohtaa koskevaa ohjetta tulee noudattaa erityisen tarkasti ≥ 75 -vuotiailla potilailla, ja/tai < 50 kg:n painoisilla ja/tai munuaisten toiminnan heikentyneillä, että kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min.

Ensimmäinen fondaparinuuksiannos tulee antaa aikaisintaan 6 tuntia leikkaushaavan sulkemisen jälkeen. Injektiota ei tule antaa, ellei verenvuoto ole tyrehtynyt (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* -Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20-50 ml/min, annosta pienennetään määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annostusta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla munuaistoiminnan heikkeneminen on lievää (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min).
- *UA/NSTEMI:n ja STEMI:n hoito* -Fondaparinuuksia ei pidä käyttää potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on > 20 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa.

Heikentynyt maksan toiminta -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa

tulee fondaparinuuksia käyttää varoen (ks. kohta 4.4).

Lapset - Fondaparinuuksien käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

- *Ihon alle annostelu*
Fondaparinuuksi annetaan injektiona syväälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektioita. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihoimuun tulee puristaa koko pistoksen ajan.
- *Laskimonsisäinen annostelu (ainoastaan ensimmäinen annos potilaille, joilla on STEMI)*
Laskimonsisäinen annostelu toteutetaan käyttäen olemassa olevaa tippatietä suoraan tai käyttäen pientä määrää (25 tai 50 ml) 0,9 % keittosuolaliuosta. Jotta valmistetta ei mene hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, älä poista ilmakuplaa ruiskusta ennen injektioita. Infuusioletku on huuhdeltava hyvin keittosuolaliuksella injektioita jälkeen, jotta varmistetaan, että kaikki valmiste on annosteltu. Jos annostelussa käytetään mini-infusioita, infuusio tulee antaa 1-2 minuutin kuluessa.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille;
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto;
- akuutti bakteriellinen endokardiitti;
- vakava munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksia ei saa annostella lihaksensisäisesti.

Verenvuoto

Fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotohäiriötä (esim. verihitulemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmälääkitys, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Laskimotromboembolioiden ehkäisyyn tarkoitettuja valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuksien kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Tarvittaessa tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidon kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyyliisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

UA/NSTEMI- ja STEMI- hoitoon fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joille annetaan samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka lisäävät verenvuotoriskiä (kuten GPIIb/IIIa -estäjät tai trombolyyttiset lääkkeet).

PCI ja ohjainkatetrin trombiriski

STEMI -potilaille, joille tehdään primaari-PCI, fondaparinuuksin käyttöä ennen PCI:tä ja PCI:n aikana ei suositella. Samoin UA/NSTEMI-potilaille, joiden tila on henkeä uhkaava ja jotka vaativat kiireellistä revaskularisaatiota, fondaparinuuksin käyttöä ennen PCI:tä ja PCI:n aikana ei suositella. Nämä ovat potilaita, joilla on uusiutuva angina pectoris, johon liittyy ST-muutoksia, sydämen vajaatoiminta, henkeä uhkaavia arytmioita tai epävakaa hemodynamiikka.

UA/NSTEMI- ja STEMI -potilaat, joille tehdään ei-kiireellinen PCI, fondaparinuuksin käyttöä ainoana antikoagulanttina PCI:n aikana ei suositella. Sen vuoksi fraktioimatonta hepariinia tulee käyttää paikallisen käytännön mukaan (ks. kohta 4.2).

Tietoa fraktioimattoman hepariinin käytöstä potilailla, joita on hoidettu fondaparinuuksilla ei-kiireellisen PCI:n aikana, on rajallisesti (ks. kohta 5.1). Potilailla, joille tehtiin PCI ei-kiireellisenä toimenpiteenä 6-24 tunnin kuluttua viimeisestä fondaparinuuksiannoksesta, mediaaniannos fraktioimatonta hepariinia oli 8000 IU ja suuria verenvuotoja oli 2 %:lla (2/98). Potilailla, joille tehtiin PCI ei-kiireellisenä toimenpiteenä alle 6 tunnin kuluttua viimeisestä fondaparinuuksiannoksesta, mediaaniannos fraktioimatonta hepariinia oli 5000 IU ja suuria verenvuotoja oli 4,1 %:lla (2/49).

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet verrokkiin verrattuna pientä mutta lisääntyneenä riskiä ohjainkatetrin trombiin potilailla, joilla hyytymisenestohoitona PCI:n aikana käytettiin fondaparinuuksia. Ilmaantuvuudet ei-kiireellisessä PCI:ssa UA/NSTEMI-potilailla olivat 1,0 % vs 0,3 % (fondaparinuuksi vs enoksapariini) ja STEMI-potilailla, joille tehtiin kiireellinen PCI, ilmaantuvuudet olivat 1,2 % vs 0 % (fondaparinuuksi vs verrokki).

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen leikkaus, pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen mahdollisesti johtavien kovakalvon ulkopuolisten verenpurkautumien tai selkäytimen verenpurkaumien mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos fondaparinuuksia käytetään spinaali- tai epiduraalipuudutuksen tai selkäydinpunktion yhteydessä. Näiden harvinaisten tapahtumien vaara saattaa olla suurempi kestoepiduraalikatetrien leikkauksen jälkeisessä käytössä tai muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuuksialtistusta (ks. kohta 5.2). Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

< 50 kg painavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski. Fondaparinuuksin eliminaatio vähenee painon mukaan. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Fondaparinuuksi erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

- *Laskimotromboembolioiden ehkäisy* - Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, on suurentunut verenvuoto- ja laskimotromboemboliatapahtumienriski ja hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Kliinistä tietoa potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, on rajallisesti saatavilla.
- *UA/NSTEMI- ja STEMI -hoito* - UA/NSTEMI- ja STEMI -hoidosta on rajallisesti tietoa fondaparinuuksiannoksesta 2,5 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on 20 - 30 ml/min. Sen vuoksi lääkärin on harkittava onko hoidosta koitua hyöty suurempi kuin sen riski (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuksiannoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuuksin käyttöä tulee kuitenkin harkita

huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT)

Fondaparinuuksi ei sitoudu trombosyyttitekijä 4:ään eikä ristireagoi seerumin kanssa, joka on otettu tyyppin II HIT-potilailta. Fondaparinuuksin tehoa ja turvallisuutta ei ole varsinaisesti tutkittu tyyppin II HIT-potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Oraalisilla antikoagulanteilla (varfariini), trombosyyttejä estävillä lääkeaineilla (asetyylisalisyylihappo), ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä (piroksikaami) ja digoksiinilla ei ollut fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan liittyviä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutustutkimuksissa käytetty fondaparinuuksiannos (10 mg) oli suurempi mitä nykyisiin käyttötarkoituksiin suositellaan. Fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-tasoon, ei vuotoaikaan asetyyliisalisyylihappo- tai piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

Jatkohoito toisella antikoagulanttivalmisteella

Jos jatkohoito aloitetaan hepariinilla tai pienimolekyylisellä hepariinilla, ensimmäinen injektio tulee pääsääntöisesti antaa vuorokauden kuluttua viimeisestä fondaparinuuksi-injektiosta.

Jos tarvitaan jatkohoitoa K-vitamiinin antagonistilla, fondaparinuuksihoitoa tulee jatkaa, kunnes INR-tavoitetaso on saavutettu.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja fondaparinuuksin käytöstä raskaana oleville naisille. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Fondaparinuuksi erittyy rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuuksihoiton yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Fondaparinuuksi 2,5 mg:n turvallisuutta on arvioitu:

- 3595 potilaalla, joille tehtiin suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan
- 327 potilaalla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin kolmen viikon ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen
- 1407 potilaalle tehtiin abdominaalinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan
- 425 potilaalla, joilla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski, hoidettiin 14 päivän ajan
- 10057 potilaalla, jotka saivat hoitoa epästabiliini angina pectorikseen tai ei-ST-nousuinfarktiin akuutissa koronaarisyndroomassa
- 6036 potilaalla, jotka saivat hoitoa ST-nousuinfarktiin akuutissa koronaarisyndroomassa

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset laskimotromboembolioiden ehkäisyssä, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/100$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/1000$; harvinainen $\geq 1/10000$, $< 1/10000$; hyvin harvinainen $\leq 1/10000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä; näitä

haittavaikutuksia tulkittaessa tulisi ottaa huomioon tutkimusasetelman kirurginen ja lääketieteellinen yhteys.

MedDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset potilailla, joille tehty suuri ortopedinen alaraajaleikkaus ja/tai abdominaalinen leikkaus	Haittavaikutukset sisätautipotilailla
<i>Infektiot</i>	<i>Harvinaiset:</i> postoperatiivinen haavainfektio	
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> postoperatiivinen verenvuoto, anemia <i>Melko harvinaiset:</i> verenvuoto (nenäverenvuoto, gastrointestinaalinen verenvuoto, veriyskös, verivirtsaisuus, verenpurkauma), trombosytopenia, purppura, trombosytomia, epänormaalit verihiutaleet, hyytymishäiriö	<i>Yleinen:</i> verenvuoto (verenvuoto, verivirtsaisuus, veriyskös, ienverenvuoto) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypokalemia	
<i>Hermosto</i>	<i>Harvinaiset:</i> ahdistus, uneliaisuus, huimaus, heitehuimaus, päänsärky, sekavuus	
<i>Verisuonisto</i>	<i>Harvinaiset:</i> hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Harvinaiset:</i> hengenahdistus, yskiminen	<i>Melko harvinaiset:</i> hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinaiset:</i> vatsakipu, ruoansulatushäiriö, gastriitti, ummetus, ripuli	
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> maksa entsyymien lisääntyminen, poikkeavat maksan toimintakokeet <i>Harvinaiset:</i> bilirubinemia	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina	<i>Melko harvinaiset:</i> ihottuma, kutina

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> turvotus, äärialueiden turvotus, kuume, eritteiden valuminen haavasta <i>Harvinaiset:</i> rintakipu, uupumus, kuumat aallot, jalkakipu, genitaalialueen turvotus, punastuminen, synkope	<i>Melko harvinaiset:</i> rintakipu
--	--	-------------------------------------

Muissa tutkimuksissa tai markkinoinnin jälkeen saaduissa kokemuksissa on raportoitu harvinaisia intrakraniaalisia- / intrakerebraalisia- tai retroperitoneaalisia vuotoja.

ACS -tutkimusohjelmassa raportoidut haittapahtumat olivat yhtäpitäviä VTE-profylaksiatutkimuksessa havaittujen haittavaikutusten kanssa.

Verenvuotoa raportoitiin yleisesti UA/NSTEMI- ja STEMI -potilailla. Vaiheen III UA/NSTEMI -tutkimuksessa merkityksellisiksi luokiteltuja verenvuotoja päivään 9 mennessä ja tämä päivä mukaan lukien oli 2,1 %:lla (fondaparinuiksi) ja 4,1 %:lla (enoksapariini). Muunnelluin TIMI -kriteerein vakaviksi verenvuodoiksi luokiteltavien verenvuotojen esiintyvyydet olivat 1,1 % (fondaparinuiksi) ja 1,4 % (verrokki UFH/lumelääke) yhdeksänteen päivään asti (ja yhdeksäs päivä mukaan lukien) vaiheen III STEMI -tutkimuksessa.

Vaiheen III UA/NSTEMI -tutkimuksessa yleisimmin raportoituja verenvuotoon liittymättömiä haittavaikutuksia (raportoitu vähintään 1 % fondaparinuusia saaneista potilaista) olivat päänsärky, rintakipu ja eteisvärinä.

Vaiheen III tutkimuksessa potilailla, joilla oli STEMI, yleisimmin raportoituja verenvuotoon liittymättömiä haittavaikutuksia (raportoitu vähintään 1 % fondaparinuusia saaneista potilaista) olivat eteisvärinä, pyreksia, rintakipu, päänsärky, kammiotakykardia, oksentelu ja hypotensio.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuusiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuiksi on aktivoituneen hyyttymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyyttymistekijä Xa:n antitrombiini III (ATIII) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti ATIII:en fondaparinuiksi voimistaa ATIII:n aiheuttamaa hyyttymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyyttymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhyyttymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuiksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyyttymistekijä II) eikä vaikuta verihiutaleisiin.

Fondaparinuuksi annoksella 2,5 mg ei vaikuta tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen.

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa sairastavien potilaiden seerumi ei ristireagoi fondaparinuuksin kanssa.

Kliiniset tutkimukset

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin alaraajojen suuri ortopedinen leikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 9 päivän ajan:

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksien tehokkuus laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) eli proksimaalisten ja distaalisten syvien laskimotromboosien (DVT) ja keuhkoembolioiden (PE) ehkäisyssä potilailla, joille tehdään suuri ortopedinen alaraajaleikkaus, kuten lonkkamurtumaleikkaus tai suuri polven tai lonkan keinoivelleikkaus. Yli 8 000 potilasta (lonkkamurtuma – 1 711, lonkkaproteesi – 5 829, suuri polvileikkaus – 1 367) tutkittiin kontrolloiduissa II ja III vaiheen kliinisissä tutkimuksissa. Fondaparinuuksia annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 6–8 tunnin kuluttua leikkauksesta verrattiin enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta tai 30 mg kahdesti vuorokaudessa aloitettuna 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Näiden tutkimusten yhteisanalyysissä fondaparinuuksi (suosituksen mukaisella annostuksella ja leikkaustyyppistä riippumatta) vähensi enoksapariiniin verrattuna merkitsevästi VTE-määrää (54 %–95 % CI, 44 %; 63 %), jota arvioitiin enimmillään 11 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Suurin osa päätapahtumista diagnosoitiin ennalta suunnitellulla venografialla ja ne olivat lähinnä distaalista DVT:tä, mutta proksimaalisen DVT:n ilmaantuvuus väheni myös merkitsevästi. Oireisen VTE:n kuten PE:n esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa hoitoryhmien kesken.

Verrattaessa fondaparinuuksia enoksapariiniin annoksella 40 mg kerran vuorokaudessa aloitettuna 12 tuntia ennen leikkausta, suuria vuotoja todettiin 2,8 %:lla suosituksenmukaista annosta saavista fondaparinuuksipotilaista, kun vastaava luku enoksapariiniryhmässä oli 2,6 %.

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joille tehtiin lonkkamurtuman korjausleikkaus ja joita hoidettiin enimmillään 24 päivän ajan aluksi annetun yhden viikon profylaksin jälkeen: satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 737 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä 7 +/- 1 päivän ajan lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Tämän jakson jälkeen 656 potilasta satunnaistettiin saamaan fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä vielä 21 +/- 2 päivän ajan. Fondaparinuuksilla pystyttiin merkitsevästi vähentämään syvän laskimotukoksen esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [3 potilasta (1,4 %) vs. 77 potilasta (35 %), vastaavasti]. Suurin osa (70/80) todetuista syvistä laskimotukoksista oli venografialla diagnosoituja oireettomia tapauksia. Fondaparinuuksi vähensi merkitsevästi myös oireellisten syvien laskimotukosten esiintyvyyttä (syvä laskimotukos ja/tai keuhkoveritulppa) [1 (0,3 %) vs. 9 (2,7 %) potilasta] sisältäen kaksi kuolemaan johtanutta keuhkoveritulppaa lumelääkeryhmässä. Merkittäviä ei-fataaleja leikkauksen vuotoja todettiin 8 potilaalla (2,4 %), joita hoidettiin fondaparinuuksi 2,5 mg:lla verrattuna 2 (0,6 %) potilaaseen plaseboryhmässä.

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy potilailla, joille tehdään abdominaalinen leikkaus ja joilla arvioidaan olevan suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski, kuten potilaille, joille tehdään abdominaalialueen syöpäleikkaus:

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 2927 potilasta satunnaistettiin saamaan 7 + 2 vuorokautta fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa tai 5000 IU daltepariinia kerran vuorokaudessa siten että yksi 2500 IU:n injektio annettiin preoperatiivisesti ja 2500 IU:n injektio postoperatiivisesti. Pääasialliset leikkaukset olivat kooloniin ja peräsuoleen, vatsalaukuun ja maksaan liittyviä, kolekystektomia ja muita sappitiehyisiin liittyviä leikkauksia. 69 %: lta potilaista leikattiin syöpä. Potilaat, joille tehtiin urologinen (muu kuin munuasiin kohdistuva) tai gynekologinen leikkaus,

laparoskopinen tai verisuonitoimenpide suljettiin pois tutkimuksesta.

Tässä tutkimuksessa totaalisen VTE:n esiintyvyys oli 4,6 % fondaparinuuksilla (47/1027) verrattuna daltepariiniin 6,1 % (62/1021): todennäköisyyden väheneminen [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]). Tilastollisesti merkityksetön ero totaalisen VTE:n esiintyvyydessä hoitoryhmien välillä johtui pääasiallisesti oireettoman distaalisen DVT:n vähenemisestä. Oireisen DVT:n esiintyvyys oli hoitoryhmien välillä samanlainen: 6 potilasta (0,4 %) fondaparinuuksiryhmässä vs 5 potilasta (0,3 %) daltepariiniiryhmässä. Suuressa alaryhmässä potilaita, joilta leikattiin syöpä (69 % potilasaineistosta), fondaparinuuksiryhmässä VTE:n esiintyvyys oli 4,7 % verrattuna 7,7 % esiintyvyyteen daltepariiniiryhmässä.

Suuria vuotoja todettiin 3,4 %:lla potilaista fondaparinuuksiryhmässä ja 2,4 %:lla potilaista daltepariiniiryhmässä.

Laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) esto potilailla, joilla oli suuri riski saada tromboembolisia komplikaatioita johtuen rajoittuneesta liikkuvuudesta akuutin sairauden aikana: satunnaistetussa kaksoisokkotutkimuksessa 839 potilaalle annettiin fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä tai lumelääkettä 6-14 päivän ajan. Tähän tutkimukseen osallistui akuutisti sairaita potilaita, iältään ≥ 60 vuotiaita, joiden oletettiin tarvitsevan vuodelepoa vähintään 4 päivän ajan ja, jotka olivat sairaalassa NYHA III/IV luokan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja/tai akuutin keuhkosairauden ja/tai akuutin infektion tai tulehduksellisen sairauden vuoksi. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi syvien laskimotukoksien esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna [18 potilasta (5,6 %) vs 34 potilasta (10,5 %), vastaavasti]. Suurin osa tapahtumista oli oireettomia distaalisia laskimotrombooseja. Fondaparinuuksi vähensi merkittävästi myös kuolemaanjohtavia keuhkoembolioita [0 potilasta (0,0 %) vs 5 potilasta (1,2 %), vastaavasti]. Suuria vuotoja havaittiin yhdellä potilaalla (0,2 %) joka ryhmässä.

Epästabiilin angina pectoriksen tai sydäninfarktin ilman ST-nousuja (UA/NSTEMI) hoito OASIS 5 oli kaksoisokkotettu, satunnaistettu, (non-inferiority) kliininen tutkimus noin 20000 potilaalla, joilla oli UA/NSTEMI. Fondaparinuuksia annettiin 2,5 mg ihon alle kerran vuorokaudessa ja sitä verrattiin enoksapariiniin 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Kaikki potilaat saivat vakiintuneen käytännön mukaisen hoidon UA/NSTEMIIN. 34 %:lle potilaista tehtiin PCI ja 9 %:lle tehtiin CABG. Hoito kesti keskimäärin 5,5 päivää fondaparinuuksiryhmässä ja 5,2 päivää enoksapariiniiryhmässä. Jos tehtiin PCI, potilaille annettiin joko fondaparinuuksia laskimoon (fondaparinuuksipotilaat) tai fraktioimatonta hepariinia UFH laskimoon painon mukaan (enoksapariinipotilaat) lisälääkityksenä riippuen viimeisestä ihon alle annetusta annoksesta ja GP IIB/IIIa-estäjän käyttösuunnitelmista. Potilaiden keski-ikä oli 67 vuotta ja noin 60 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Munuaisten toiminnan heikkeneminen oli lievää (kreatiniinipuhdistuma $\geq 50 - < 80$ ml/min) noin 40 %:lla potilaista ja 17 %:lla potilaista keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min).

Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin yhdeksän päivän kuluessa satunnaistamisesta tapahtunut kuolema, sydäninfarkti (MI) tai uusiutuva iskemia (RI). 5,8 % fondaparinuuksiryhmän potilaista ja 5,7 % enoksapariinilla hoidetuista potilaista saivat tapahtuman yhdeksänteen päivään mennessä (riskisuhde 1,01, 95 % luottamusväli, 0,90 - 1,13, yksisuuntainen non-inferiority p-arvo = 0,003).

Päivään 30 mennessä kaikista eri syistä johtuvat kuolemat vähenivät merkittävästi siten, että niitä oli 2,9 % fondaparinuuksipotilailla ja 3,5 % enoksapariinipotilailla (riskisuhde 0,83, 95 % luottamusväli, 0,71 - 0,97, p=0,02). Vaikutuksissa sydäninfarktin ja uusiutuvan iskemian ilmaantuvuuteen ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa fondaparinuuksi- ja enoksapariinihoitoryhmien kesken.

Yhdeksänteen päivään mennessä suuria verenvuotoja oli 2,1 % fondaparinuuksipotilailla ja 4,1 % enoksapariinipotilailla (riskisuhde 0,52, 95 % luottamusväli, 0,44 - 0,61, p<0,001).

Tehotulokset ja vaikutukset suuriin verenvuotoihin olivat yhdenmukaiset ennalta määrättyissä alaryhmissä, kuten iäkkäillä, potilailla, joilla oli munuaisten toiminnanvaja ja samanaikainen trombosyyttien aggregaatiota estävä lääke (asetyylisalisyylihappo, tienopyridiini tai GP IIB/IIIa: n

estäjät).

Alaryhmässä, joita hoidettiin fondaparinuuksilla tai enoksapariinilla ja joille tehtiin PCI, oli yhdeksän päivän kuluessa satunnaistamisesta ensisijainen päätetapahtuma 8,8 %:lla fondaparinuuksipotilaista ja 8,2 %:lla enoksapariinipotilaista (riskisuhde 1,08, 95 % luottamusväli, 0,92 - 1,27). Tässä alaryhmässä suuria verenvuotoja oli päivään yhdeksän mennessä 2,2 %:lla fondaparinuuksipotilaista ja 5,0 %:lla enoksapariinipotilaista (riskisuhde 0,43 95 % luottamusväli, 0,33 - 0,57).

ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

OASIS 6 oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa tutkittiin fondaparinuuksien turvallisuutta ja tehoa noin 12 000 potilaalla, joilla oli STEMI. Fondaparinuuksia annettiin 2,5 mg kerran vuorokaudessa ja sitä verrattiin vakiintuneeseen hoitoon [lumelääke (47 %) tai fraktioimaton hepariini UFH (53 %)]. Kaikki potilaat saivat vakiintuneen käytännön mukaisen hoidon STEMIIN vaihtoehtoina primaari PCI (31 %), trombolyyttisiä lääkkeitä (45 %) tai ei-reperfuusiota (24 %). Potilaista, joita hoidettiin trombolyyteillä, 84 % sai fibriinispesifitöntä lääkettä (enimmäkseen streptokinaasia). Hoito kesti fondaparinuuksiryhmässä keskimäärin 6,2 päivää. Potilaiden keski-ikä oli 61 vuotta ja noin 40 % potilaista oli vähintään 65 -vuotiaita. Munuaisten toiminnan heikkeneminen oli lievää (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 - < 80 ml/min) noin 40 %:lla potilaista ja 14 %:lla keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 - < 50 ml/min).

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti (re-MI) 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta. Kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni merkitsevästi päivään 30 mennessä siten, että niitä oli 9,7 % fondaparinuuksiryhmässä ja 11,0 % verrokkiryhmässä (riskisuhde 0,86, 95 % luottamusväli, 0,77 - 0,96, $p=0,008$). Verrattaessa fondaparinuuksia lumelääkkeeseen ennakkoon määrättyissä alaryhmissä (77,3 %:lle potilaista annettiin fibriinispesifittömiä trombolyyttejä, 22 %:lle potilaista ei tehty reperfuusiota, 0,3 %:a potilaista sai fibriinispesifisiä trombolyyttejä ja 0,4 %:lle potilaista tehtiin primaari PCI) kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni merkitsevästi päivään 30 mennessä (fondaparinuuksi 11,3 % ja lumelääke 14,0 %, riskisuhde 0,80, 95 % luottamusväli, 0,69 - 0,93, $p=0,003$). Verrattaessa fondaparinuuksia fraktioimattomaan hepariiniin ennakkoon määrättyissä alaryhmissä (58,5 %:lle potilaista tehtiin primaari PCI, 13 %:lle potilaista annettiin fibriinispesifisiä trombolyyttejä, 2,6 %:lle potilaista annettiin fibriinispesifittömiä trombolyyttejä ja 25,9 %:lle potilaista ei tehty reperfuusiota) fondaparinuuksien ja fraktioimattoman hepariinin vaikutuksissa kuoleman tai uusiutuvan sydäninfarktin ilmaantuvuuteen ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa päivään 30 mennessä (8,3 % fondaparinuuksi ja 8,7 % fraktioimaton hepariini, riskisuhde 0,94, 95 % luottamusväli, 0,79 - 1,11, $p=0,460$). Tämän tutkimuksen alaryhmän potilailla, joille määrättiin trombolyyssi tai ei-reperfuusiota (potilaat, joille ei tehty primaari PCI:ta), kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni kuitenkin merkitsevästi päivään 30 mennessä siten, että niitä oli 11,5 % fondaparinuuksipotilailla ja 14,3 % potilailla, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia (riskisuhde 0,79, 95 % luottamusväli, 0,64 - 0,98, $p=0,03$).

Kaikista eri syistä johtuvat kuolemat vähenivät myös merkitsevästi päivään 30 mennessä siten, että niitä oli 7,8 % fondaparinuuksiryhmässä ja 8,9 % verrokkiryhmässä (riskisuhde 0,87, 95 % luottamusväli, 0,77 - 0,98, $p=0,02$). Ero kuolleisuudessa oli tilastollisesti merkitsevä alaryhmässä 1 (lumelääke vertain), mutta ei alaryhmässä 2 (fraktioimaton hepariini vertain).

Fondaparinuuksiryhmässä hyöty kuolleisuuteen säilyi seurannan loppuun saakka, päivään 180.

Fondaparinuuksi vähensi merkitsevästi kuoleman/uusiutuvan sydäninfarktin ilmaantuvuutta päivään 30 mennessä potilailla, joille tehtiin revaskularisaatio trombolyytillä (fondaparinuuksi 10,9 % ja verrokki 13,6 %, riskisuhde 0,79, 95 % luottamusväli, 0,68 - 0,93, $p=0,003$). Potilailla, joille ei aluksi tehty reperfuusiota, kuolema tai uusiutuva sydäninfarkti väheni merkitsevästi päivään 30 mennessä (fondaparinuuksiryhmä 12,1 % ja verrokkiryhmä 15 %, riskisuhde 0,79, 95 % luottamusväli, 0,65 - 0,97, $p=0,023$). Potilailla, joille tehtiin primaari PCI, kuoleman tai uusiutuvan sydäninfarktin ilmaantuvuudessa päivään 30 mennessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden ryhmän välillä (6,0 % fondaparinuuksiryhmässä ja 4,8 % verrokkiryhmässä, riskisuhde 1,26, 95 % luottamusväli 0,96 - 1,66).

1,1 % fondaparinuuksilla hoidetuista potilaista ja 1,4 % potilaista verrokkiryhmässä sai yhdeksänteen

päivään mennessä vakavan verenvuodon. Potilailla, joille annettiin trombolyytti, oli vakavia verenvuotoja 1,3 %:lla fondaparinuukspotilaista ja 2,0 %:lla verrokkipotilaista. Potilailla, joille alussa ei tehty reperfuusiota, oli vakavia verenvuotoja 1,2 %:lla fondaparinuuksiryhmässä ja 1,5 %:lla verrokkiryhmässä. Potilaille, joille tehtiin primaari PCI, oli vakavia verenvuotoja 1,0 %:lla fondaparinuuksiryhmässä ja 0,4 %:lla verrokkiryhmässä.

Tehotulokset ja vaikutukset vakaviin verenvuotoihin olivat yhdenmukaiset ennalta määrättyissä alaryhmissä, kuten iäkkäillä, potilailla, joilla oli munuaisten toiminnanvaja ja samanaikaisen trombosyyttien aggregaatiota estävä lääke (asetyyliisalisyylihappo, tienopyridiini).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran päivässä ihon alle annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV %) potilailla, joille on tehty lonkan keinoivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran päivässä, ovat: C_{max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin ATIII:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Metabolia

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Erittyminen/Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispopulasryhmät

Lapsipotilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksin eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehdään ortopedinen leikkaus, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Maksan vajaatoiminta -Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistettujen annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät rajallisen altistuksen vuoksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Jos fondaparinuuksinatriumi lisätään 0,9 % keittosuolaliuokseen, infuusio tulee mieluiten antaa välittömästi. Valmis infuusioliuos voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja bromobutyylistä tai klorobutyylistä valmistettu joustomuovinen männänsuojus.

Quixidaria on saatavana 2, 7, 10 ja 20:n automaattisella sinisellä turvajärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käyttöohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä. Laskimonsisäinen annostelu toteutetaan käyttäen olemassa olevaa tippatietä suoraan tai käyttäen pientä määrää (25 tai 50 ml) 0,9 % keittosuolaliuosta mini-infusiona.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet ihon alle annettavan pistoksen itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Quixidar-esitäytetyn ruiskun neulan suojajärjestelmään on suunniteltu automaattinen turvajärjestelmä suojaamaan injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 5 mg fondaparinuksinatriumia 0,4 ml:ssa injektionestettä.

Apuaine(et): sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) ja akuutin keuhkoembolian (PE) hoito, ei hemodynaamisesti epästabieleille potilaille eikä potilaille, jotka tarvitsevat liuotushoitoa tai keuhkovaltimon embolektomiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Fondaparinuksin suositusannos on 7,5 mg (potilailla, joiden paino on ≥ 50 , ≤ 100 kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Potilailla, joiden paino on < 50 kg, suositusannos on 5 mg. Potilailla, joiden paino on > 100 kg, suositusannos on 10 mg.

Hoitoa tulee jatkaa vähintään 5 päivän ajan ja kunnes tyydyttävä oraalinen antikoagulaatio on saavutettu (INR-arvo 2–3). Samanaikainen hoito oraalisilla antikoagulanteilla tulee aloittaa mahdollisimman pian ja yleensä 72 tunnin sisällä. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä annettiin keskimäärin 7 päivän ajan, ja kliiniset kokemukset yli 10 päivän hoidosta ovat rajalliset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat-Annoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuksia tulee käyttää varoen 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä. (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta -Fondaparinuksia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ei ole kokemusta sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Tällä alaryhmällä, 10 mg aloitusannoksen jälkeen, tulee harkita annoksen alentamista 7,5 mg:an perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuksia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuksia käyttää varoen (ks. kohta 4.4).

Lapset -Fondaparinuuksin käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Fondaparinuuksi annetaan injektiona syväälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto;
- akuutti bakterielli endokardiitti;
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Fondaparinuuksin käytöstä hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla on rajoitetusti kokemusta ja kokemusta ei ole potilailla, jotka tarvitsevat trombolyysejä, embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodattimen asentamista.

Verenvuoto

Fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotohäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Kuten muitakin antikoagulantteja, fondaparinuuksia tulee käyttää varoen äskettäin (< 3 päivää) kirurgisessa toimenpiteessä olleille potilaille ja ainoastaan kun kirurginen hemostaasi on saavutettu.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuksin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Laskimotromboemboliahoidon aikana tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ei tule käyttää spinaali/epiduraalipuudutusta potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia laskimotromboemboolian hoitoon eivätkä estohoitoon.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuuksi-altistusta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoemboolian (PE) hoitoon ja olivat iältään <65, 65-75 ja >75, vuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,0 %, 4,5 % ja 6,5 %. Vastaavat esiintymistiheydet potilailla,

jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon olivat 2,5 %, 3,6 % ja 8,3 %, kun taas esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon olivat vastaavasti 5,5 %, 6,6 % ja 7,4 %. Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

Kliinistä kokemusta potilailla, joiden paino on < 50 kg on rajoitetusti. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 5 mg:n annoksella vuorokaudessa tälle potilasryhmälle. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Vuotojen vaara kasvaa munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden myötä. Fondaparinuuskin tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja joilla oli joko normaali munuaisten toiminta tai lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta oli vuototapahtumien esiintymistiheys 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55). Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon oli 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) and 11,1 % (2/18), ja potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon oli 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) ja 10,7 % (3/28).

Fondaparinuuksi on kontraindisoitu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Hoidon keston ei tulisi ylittää kliinisten tutkimusten aikana arvioitua aikaa (keskiarvo 7 vuorokautta) (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kliinistä kokemusta ei ole sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Fondaparinuuksia tulee käyttää huolellisesti näille potilaille. Alkuannoksen 10 mg vuorokaudessa jälkeen, annoksen pienentämistä 7,5 mg:an vuorokaudessa tulee harkita, perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuskin käyttöä tulee harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi. (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Fondaparinuuksi ei sitoudu verihiutaletekijään 4 eikä sillä ole ristireaktiota tyypin II hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumin kanssa. Fondaparinuuskin tehoa ja turvallisuutta ei ole virallisesti tutkittu tyypin II HIT potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oraaliset antikoagulantit (varfariini) eivät vaikuttaneet fondaparinuuskin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-aktiivisuuteen.

Trombosyyttiestäjät (asetyyylisalisyylihappo), NSAID-lääkkeet (piroksikaami) ja digoksiini eivät vaikuttaneet fondaparinuuskin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut vuotoaikaan asetyyylisalisyylihappo- eikä piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Fondaparinuiksi erittyä rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuiksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuushoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Fondaparinuuksin turvallisuutta on arvioitu 2517 potilaalla, jotka saivat hoitoa laskimotromboemboliaan, ja joita hoidettiin fondaparinuuksilla keskimäärin 7 vuorokauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset olivat verenvuotokomplikaatiot (ks. kohta 4.4).

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä.

MeDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset VTE-potilailla ⁽¹⁾
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> verenvuoto (gastrointestinaalinen verenvuoto, hematuria, hematooma, nenäverenvuoto, hemoptyyysi, verenvuoto kohdusta ja emättimestä, hemartroosi, verenvuoto silmästä, purppura, mustelmat) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia, trombosytopenia <i>Harvinaiset:</i> muu verenvuoto (maksaverenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, aivoverenvuoto), trombosytomia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	<i>Harvinaiset:</i> ei-proteiinityypen (Npn) ² nousu
<i>Hermosto</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> päänsärky <i>Harvinaiset:</i> huimaus
<i>Ruuan sulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> poikkeavat maksan toimintakokeet
<i>Iho ja ihonalainen kudokse</i>	<i>Harvinaiset:</i> punoittava ihottuma
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> kipu, turvotus <i>Harvinaiset:</i> pistoskohdan reaktiot

(1) Yksittäistapauksina esiintyneet haittavaikutukset on otettu mukaan vain, jos ne olivat lääketieteellisesti merkittäviä.

(2) Npn tarkoittaa ei-proteiinityyppiä kuten ureaa, virtsahappoa, aminohappoja jne.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (antitrombiini) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti antitrombiiniin fondaparinuuksi voimistaa antitrombiinin aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiihtaleisiin.

Hoitoannoksilla fondaparinuuksi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla tavanomaisiin veren hyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen. Suuremmilla annoksilla voi esiintyä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaisia muutoksia. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei merkittävästi vaikuttanut varfariinin antikoagulanttitehoon (INR-tasoon).

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa sairastavien potilaiden seerumi ei ristireagoi fondaparinuuksin kanssa.

Kliiniset tutkimukset

fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma laskimotromboemبولian hoidossa suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoemبولian (PE) hoidossa. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin yli 4874 potilasta.

Syvän laskimotromboosin hoito

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli diagnosoitu akuutti oireinen syvän laskimotromboosi, fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin enoksapariinatriumiin annoksella 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Yhteensä 2192 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 26 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensimmäisen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemبولioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemبولioiden yhdistelmä. Fondaparinuuksihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin enoksapariinin (VTE-prosentit 3,9 % ja 4,1 %).

Voimakasta verenvuotoa hoitojakson alussa havaittiin 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat enoksapariinia.

Keuhkoembolian hoito

Satunnaistettu avoin kliininen tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli akuutti oireinen keuhkoembolia (PE). Diagnoosi vahvistettiin objektiivisilla testeillä (keuhkokartta, keuhkovaltimoiden varjoainokuvaus tai spiraali CT-kuvaus). Potilaat, jotka tarvitsivat trombolyysejä tai embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodatinta suljettiin pois tutkimuksesta. Sökkoutetut potilaat olivat voineet saada hepariinihoitoa diagnosointivaiheessa mutta potilaat, joita oli hoidettu yli 24 tuntia antikoagulantilla hoitoannoksilla tai, joilla oli hoitamaton hypertensio suljettiin pois tutkimuksesta. Fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino \geq 50 kg, \leq 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin fraktioimattomaan hepariiniin laskimoboluksena (5000 ky), jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimoinfuusio, joka oli säädetty ylläpitämään 1,5–2,5-kertainen APTT-vertailuarvo. Yhteensä 2184 potilasta hoidettiin. Molemmissa ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 22 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin fraktioimattoman hepariinin (VTE-prosentit 3,8 % ja 5,0 %).

Merkittävää verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia.

5.2 Farmakokinetiikka

Fondaparinuksinatriumin farmakokinetiikka johdetaan fondaparinuksin plasmapitoisuuksista, jotka määritetään anti-faktori Xa:n aktiivisuudesta. Vain fondaparinuuksia voidaan käyttää anti-Xa pitoisuuden kalibroimiseen (hepariinin tai LMWH:n kansainväliset standardit eivät ole soveltuvia tähän käyttöön). Tuloksena fondaparinuksin pitoisuus ilmaistaan milligrammoina (mg).

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Lätkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran vuorokaudessa annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{\max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) potilailla, joille on tehty lonkan keinonivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{\max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{\max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino 50–100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) kerran vuorokaudessa, painon mukaan määräytyvä annostus saa aikaan samankaltaisen altistuksen kaikissa painoryhmissä.

Fondaparinuksin vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) VTE-potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia annossuosituksen mukaisesti kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–1,41 (23 %), T_{\max} (h)–2,4 (8 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,52 (45 %). Tähän liittyvät 5 ja 95 prosenttipisteet ovat vastaavasti C_{\max} :n (mg/l) osalta 0,97 ja 1,92 ja C_{\min} :n (mg/l) osalta 0,24 ja 0,95.

Jakautuminen

Fondaparinuuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin antitrombiiniin:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Metabolia

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Erittyminen/Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispotilasryhmät:

Lapsipotilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksin eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, oille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min), joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Kehon paino -Fondaparinuuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta -Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Toistettujen annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan mutta eivät rajallisen altistuksen vuoksi anna riittävää dokumentaatiota turvallisuusmarginaalista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja klorobutyylilastomeerista valmistettu männänsuojus.

Quixidar 5 mg/0,4 ml on saatavana 2, 7, 10 ja 20:n automaattisella oranssinvärillä turvajärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Quixidar esitäytetyssä ruiskussa on automaattinen turvajärjestelmä, joka suojaa injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 7,5 mg fondaparinuuksinatruumia 0,6 ml:ssa injektionestettä.

Apuaine(et): sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) ja akuutin keuhkoembolian (PE) hoito, ei hemodynaamisesti epästabieleille potilaille eikä potilaille, jotka tarvitsevat liuotushoitoa tai keuhkovaltimon embolektomiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Fondaparinuuksin suositusannos on 7,5 mg (potilailla, joiden paino on ≥ 50 , ≤ 100 kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Potilailla, joiden paino on < 50 kg, suositusannos on 5 mg. Potilailla, joiden paino on > 100 kg, suositusannos on 10 mg.

Hoitoa tulee jatkaa vähintään 5 päivän ajan ja kunnes tyydyttävä oraalinen antikoagulaatio on saavutettu (INR-arvo 2–3). Samanaikainen hoito oraalisilla antikoagulanteilla tulee aloittaa mahdollisimman pian ja yleensä 72 tunnin sisällä. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä annettiin keskimäärin 7 päivän ajan, ja kliiniset kokemukset yli 10 päivän hoidosta ovat rajalliset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta -Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ei ole kokemusta sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Tällä alaryhmällä, 10 mg aloitusannoksen jälkeen, tulee harkita annoksen alentamista 7,5 mg:an perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen (ks. kohta 4.4).

Lapset -Fondaparinuuksin käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Fondaparinuuksi annetaan injektiona syvälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitäytettyä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmakuplaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopoimuun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopoimua tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille;
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto;
- akuutti bakterielli endokardiitti;
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Fondaparinuuksin käytöstä hemodynaamisesti epästabiileilla potilailla on rajoitetusti kokemusta ja kokemusta ei ole potilailla, jotka tarvitsevat trombolyysejä, embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodattimen asentamista.

Verenvuoto

Fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotohäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmälääkitys, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Kuten muitakin antikoagulantteja, fondaparinuuksia tulee käyttää varoen äskettäin (< 3 päivää) kirurgisessa toimenpiteessä olleille potilaille ja ainoastaan kun kirurginen hemostaasi on saavutettu.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuuksin kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Laskimotromboemboliahoidon aikana tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoidoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ei tule käyttää spinaali/epiduraalipuudutusta potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia laskimotromboemolian hoitoon eivätkä estohoitoon.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuuksi-altistusta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoemolian (PE) hoitoon ja olivat iältään <65, 65-75 ja >75, vuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,0 %, 4,5 % ja 6,5 %. Vastaavat esiintymistiheydet potilailla,

jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon olivat 2,5 %, 3,6 % ja 8,3 %, kun taas esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon olivat vastaavasti 5,5 %, 6,6 % ja 7,4 %. Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

Kliinistä kokemusta potilailla, joiden paino on < 50 kg on rajoitetusti. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 5 mg:n annoksella vuorokaudessa tälle potilasryhmälle. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Vuotojen vaara kasvaa munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden myötä. Fondaparinuuksien tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja joilla oli joko normaali munuaisten toiminta tai lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta oli vuototapahtumien esiintymistiheys 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55). Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon oli 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) and 11,1 % (2/18), ja potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon oli 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) ja 10,7 % (3/28).

Fondaparinuuksi on kontraindisoitu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Hoidon keston ei tulisi ylittää kliinisten tutkimusten aikana arvioitua aikaa (keskiarvo 7 vuorokautta) (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kliinistä kokemusta ei ole sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Fondaparinuuksia tulee käyttää huolellisesti näille potilaille. Alkuannoksen 10 mg vuorokaudessa jälkeen, annoksen pienentämistä 7,5 mg:an vuorokaudessa tulee harkita, perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuksien käyttöä tulee harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi. (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Fondaparinuuksi ei sitoudu verihiutaletekijään 4 eikä sillä ole ristireaktiota tyypin II hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumin kanssa. Fondaparinuuksien tehoa ja turvallisuutta ei ole virallisesti tutkittu tyypin II HIT potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oraaliset antikoagulantit (varfariini) eivät vaikuttaneet fondaparinuuksien farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-aktiivisuuteen.

Trombosyyttiestäjät (asetyyilisalisyylihappo), NSAID-lääkkeet (piroksikaami) ja digoksiini eivät vaikuttaneet fondaparinuuksien farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut vuotoaikaan asetyyilisalisyylihappo- eikä piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Fondaparinuiksi erittyvä rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuiksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuukshoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Fondaparinuuksin turvallisuutta on arvioitu 2517 potilaalla, jotka saivat hoitoa laskimotromboemboliaan, ja joita hoidettiin fondaparinuuksilla keskimäärin 7 vuorokauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset olivat verenvuotokomplikaatiot (ks. kohta 4.4).

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, hyvin harvinainen $< 1/10000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä.

MeDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset VTE -potilailla ⁽¹⁾
Veri ja imukudos	<i>Yleiset:</i> verenvuoto (gastrointestinaalinen verenvuoto, hematuria, hematooma, nenäverenvuoto, hemoptyyssi, verenvuoto kohdusta ja emättimestä, hemartroosi, verenvuoto silmästä, purppura, mustelmat) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia, trombosytopenia <i>Harvinaiset:</i> muu verenvuoto (maksaverenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, aivoverenvuoto), trombosytomia
Immuunijärjestelmä	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Harvinaiset:</i> ei-proteiinityypen (Npn). ² nousu
Hermosto	<i>Melko harvinaiset:</i> päänsärky <i>Harvinaiset:</i> huimaus
Ruuansulatuselimistö	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu

<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> poikkeavat maksan toimintakokeet
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	<i>Harvinaiset:</i> punoittava ihottuma
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> kipu, turvotus <i>Harvinaiset:</i> pistoskohdan reaktiot

(1) Yksittäistapauksina esiintyneet haittavaikutukset on otettu mukaan vain, jos ne olivat lääketieteellisesti merkittäviä.

(2) Npn tarkoittaa ei-proteiinityyppä kuten ureaa, virtsahappoa, aminohappoja jne.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (antitrombiini) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti antitrombiiniin fondaparinuuksi voimistaa antitrombiinin aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhiyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiiutaleisiin.

Hoitoannoksilla fondaparinuuksi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla tavanomaisiin verenhiyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyttiseen aktiivisuuteen. Suuremmilla annoksilla voi esiintyä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaisia muutoksia. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei merkittävästi vaikuttanut varfariinin antikoagulanttitehoon (INR-tasoon).

Hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa sairastavien potilaiden seerumi ei ristireagoi fondaparinuuksin kanssa.

Kliiniset tutkimukset

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma laskimotromboemboolian hoidossa suunniteltiin

osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoidossa. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin yli 4874 potilasta.

Syvän laskimotromboosin hoito

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli diagnosoitu akuutti oireinen syvän laskimotromboosi, fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin enoksapariinatriumiin annoksella 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Yhteensä 2192 potilasta hoidettiin. Molemmista ryhmistä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 26 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin enoksapariinin (VTE-prosentit 3,9 % ja 4,1 %).

Voimakasta verenvuotoa hoitojakson alussa havaittiin 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat enoksapariinia.

Keuhkoembolian hoito

Satunnaistettu avoin kliininen tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli akuutti oireinen keuhkoembolia (PE). Diagnoosi vahvistettiin objektiivisilla testeillä (keuhkokartta, keuhkovaltimoiden varjoainokuvaus tai spiraali CT-kuvaus). Potilaat, jotka tarvitsivat trombolyyssia tai embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodatinta suljettiin pois tutkimuksesta. Sokkoutetut potilaat olivat voineet saada hepariinihoitoa diagnosointivaiheessa mutta potilaat, joita oli hoidettu yli 24 tuntia antikoagulantilla hoitoannoksilla tai, joilla oli hoitamaton hypertensio suljettiin pois tutkimuksesta. Fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin fraktioimattomaan hepariiniin laskimoboluksena (5000 ky), jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimoinfuusio, joka oli säädetty ylläpitämään 1,5–2,5-kertainen APTT-vertailuarvo. Yhteensä 2184 potilasta hoidettiin. Molemmista ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 22 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin fraktioimattoman hepariinin (VTE-prosentit 3,8 % ja 5,0 %).

Merkittävää verenvuotoa hoitojakson alussa havaittiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia.

5.2 Farmakokinetiikka

Fondaparinuusinatiumin farmakokinetiikka johdetaan fondaparinuuksin plasmapitoisuuksista, jotka määritetään anti-faktori Xa:n aktiivisuudesta. Vain fondaparinuuksia voidaan käyttää anti-Xa pitoisuuden kalibroimiseen (hepariinin tai LMWH:n kansainväliset standardit eivät ole soveltuvia tähän käyttöön). Tuloksena fondaparinuuksin pitoisuus ilmaistaan milligrammoina (mg).

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

lääkällä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuuksin farmakokinetiikka on lineaarista

vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran vuorokaudessa annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) potilailla, joille on tehty lonkan keinoivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, ovat: C_{max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuuksien vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino 50–100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) kerran vuorokaudessa, painon mukaan määräytyvä annostus saa aikaan samankaltaisen altistuksen kaikissa painoryhmissä. Fondaparinuuksien vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) VTE-potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia annossuosituksen mukaisesti kerran vuorokaudessa, ovat: C_{max} (mg/l)–1,41 (23 %), T_{max} (h)–2,4 (8 %) ja C_{min} (mg/l)–0,52 (45 %). Tähän liittyvät 5 ja 95 prosenttipisteet ovat vastaavasti C_{max} :n (mg/l) osalta 0,97 ja 1,92 ja C_{min} :n (mg/l) osalta 0,24 ja 0,95.

Jakautuminen

Fondaparinuuksien jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin antitrombiiniin:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiinien sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Metabolia

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Erittyminen/Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispopulaatioryhmät:

Lapsipotilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksien eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt

(kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastaavat terminaalisen puoliintumisajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Kehon paino -Fondaparinuksin plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti. Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä. Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta -Fondaparinuksin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Toistettujen annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan mutta eivät rajallisen altistuksen vuoksi anna riittävää dokumentaatiota turvallisuusmarginaalista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja klorobutyylilastomeerista valmistettu männänsuojus.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml on saatavana 2, 7, 10 ja 20:n automaattisella purppuranpunaisella turvajärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä

ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muutkäsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Quixidar esitäytetyssä ruiskussa on automaattinen turvajärjestelmä, joka suojaa injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mg fondaparinuuksinatriumia 0,8 ml:ssa injektionestettä.

Apuaine(et): sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa ja sen vuoksi se on pohjimmiltaan natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) ja akuutin keuhkoembolian (PE) hoito, ei hemodynaamisesti epästabieleille potilaille eikä potilaille, jotka tarvitsevat liuotushoitoa tai keuhkovaltimon embolektomiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Fondaparinuuksin suositusannos on 7,5 mg (potilailla, joiden paino on ≥ 50 , ≤ 100 kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle. Potilailla, joiden paino on < 50 kg, suositusannos on 5 mg. Potilailla, joiden paino on > 100 kg, suositusannos on 10 mg.

Hoitoa tulee jatkaa vähintään 5 päivän ajan ja kunnes tyydyttävä oraalinen antikoagulaatio on saavutettu (INR-arvo 2–3). Samanaikainen hoito oraalisilla antikoagulanteilla tulee aloittaa mahdollisimman pian ja yleensä 72 tunnin sisällä. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä annettiin keskimäärin 7 päivän ajan, ja kliiniset kokemukset yli 10 päivän hoidosta ovat rajalliset.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Fondaparinuuksin tulee käyttää varoen 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla, koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta -Fondaparinuuksin tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ei ole kokemusta sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Tällä alaryhmällä, 10 mg aloitusannoksen jälkeen, tulee harkita annoksen alentamista 7,5 mg:an perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksin ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt maksan toiminta -Annoksen säätö ei ole tarpeen. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tulee fondaparinuuksia käyttää varoen (ks. kohta 4.4).

Lapset -Fondaparinuusien käyttöä alle 17-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Fondaparinuuksi annetaan injektiona syvälle ihon alle potilaan ollessa makuuasennossa. Pistoskohtaa tulisi vaihdella vatsanseinän vasemman ja oikean puolen etu- ja takasivujen välillä. Jotta lääkettä ei menisi hukkaan esitetyttä ruiskua käytettäessä, ruiskusta ei tule poistaa ilmapuolaa ennen injektion antamista. Neula tulee pistää peukalon ja etusormen väliin puristettuun ihopuolun koko pituudeltaan suorassa kulmassa; ihopuolun tulee puristaa koko pistoksen ajan.

Erityiset varotoimet hävittämiselle, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille;
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto;
- akuutti bakteriellinen endokardiitti;
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fondaparinuuksi on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen käyttöön. Älä annostele fondaparinuuksia lihaksensisäisesti.

Fondaparinuusien käytöstä hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla on rajoitetusti kokemusta ja kokemusta ei ole potilailla, jotka tarvitsevat trombolyysejä, embolektomiaa tai alaonttolaskimon suodattimen asentamista.

Verenvuoto

Fondaparinuuksia tulee antaa varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski, esim. niille, jotka sairastavat synnynnäistä tai hankittua vuotöhäiriötä (esim. verihiutalemäärä < 50 E9/l), aktiivista haavaista ruoansulatuskanavan tautia, joilla on äskettäin ollut kallonsisäinen verenvuoto tai joille on äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, sekä jäljessä kuvatuille erityispotilasryhmille.

Kuten muitakin antikoagulantteja, fondaparinuuksia tulee käyttää varoen äskettäin (< 3 päivää) kirurgisessa toimenpiteessä olleille potilaille ja ainoastaan kun kirurginen hemostaasi on saavutettu.

Valmisteita, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, ei tulisi annostella yhtäaikaan fondaparinuusien kanssa. Näihin valmisteisiin kuuluvat desirudiini, fibrinolyttiset aineet, GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, hepariini, heparinoidit ja pienimolekyyliset hepariinit. Laskimotromboemboliahoiton aikana tulee antaa samanaikaista K-vitamiiniantagonistihoitoa kohdassa 4.5 annettujen tietojen mukaisesti. Muita trombosyyttejä estäviä lääkevalmisteita (asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli, sulfiinipyratsoni, tiklopidiini tai klopidogreeli) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä tulee käyttää varoen. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on tarkka seuranta tärkeää.

Spinaali- tai epiduraalipuudutus

Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ei tule käyttää spinaali/epiduraalipuudutusta potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia laskimotromboemolian hoitoon eivätkä estohoitoon.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ihmisillä on suurentunut verenvuotoriski. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä eliminaation heikkenemistä ja suurentunutta fondaparinuusialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän

laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja olivat iältään <65, 65-75 ja >75, vuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,0 %, 4,5 % ja 6,5 %. Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon olivat 2,5 %, 3,6 % ja 8,3 %, kun taas esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon olivat vastaavasti 5,5 %, 6,6 % ja 7,4 %. Fondaparinuuksia tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pienipainoiset potilaat

Kliinistä kokemusta potilailla, joiden paino on < 50 kg on rajoitetusti. Fondaparinuuksia tulee käyttää varoen 5 mg:n annoksella vuorokaudessa tälle potilasryhmälle. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Vuotojen vaara kasvaa munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden myötä. Fondaparinuuksin tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta. Potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman syvän laskimotromboosin (DVT) tai keuhkoembolian (PE) hoitoon ja joilla oli joko normaali munuaisten toiminta tai lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta oli vuototapahtumien esiintymistiheys 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) ja 14,5 % (8/55). Vastaavat esiintymistiheydet potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman enoksapariinia syvän laskimotromboosin (DVT) hoitoon oli 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) and 11,1 % (2/18), ja potilailla, jotka saivat suositellun hoito-ohjelman fraktioimatonta hepariinia (UFH) keuhkoembolian (PE) hoitoon oli 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) ja 10,7 % (3/28).

Fondaparinuuksi on kontraindisoitu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Hoidon keston ei tulisi ylittää kliinisten tutkimusten aikana arvioitua aikaa (keskiarvo 7 vuorokautta) (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kliinistä kokemusta ei ole sellaisella potilaiden alaryhmällä, jolla on suuri ruumiinpaino (>100 kg) ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Fondaparinuuksia tulee käyttää huolellisesti näille potilaille. Alkuannoksen 10 mg vuorokaudessa jälkeen, annoksen pienentämistä 7,5 mg:an vuorokaudessa tulee harkita, perustuen farmakokineettiseen malliin (ks. kohta 4.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Fondaparinuuksin käyttöä tulee harkita huolellisesti, koska vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut verenvuotoriski hyytymistekijöiden vajauksen vuoksi. (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Fondaparinuuksi ei sitoudu verihiutaletekijään 4 eikä sillä ole ristireaktiota tyypin II hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (HIT) sairastavien potilaiden seerumin kanssa. Fondaparinuuksin tehoa ja turvallisuutta ei ole virallisesti tutkittu tyypin II HIT potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenvuotoriski on suurentunut, jos fondaparinuuksia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Fondaparinuuksilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oraaliset antikoagulantit (varfariini) eivät vaikuttaneet Fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut varfariinin INR-aktiivisuuteen.

Trombosyyttiestäjät (asetyyilisalisyylihappo), NSAID-lääkkeet (piroksikaami) ja digoksiini eivät vaikuttaneet fondaparinuuksin farmakokinetiikkaan. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei vaikuttanut vuotoaikaan asetyyilisalisyylihappo- eikä piroksikaamihoidon aikana eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan vakaassa tilassa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja synnytyksenjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia koskevat eläintutkimukset ovat riittämättömät altistuksen rajallisuuden vuoksi. Fondaparinuuksia ei tule määrätä raskausaikana ellei se ole selvästi tarpeen.

Fondaparinuuksi erittyy rottaemon maitoon, mutta tiedossa ei ole, erittyykö fondaparinuuksi ihmisen äidinmaitoon. Imettämistä ei suositella fondaparinuuksihoidon yhteydessä. Suun kautta tapahtuva imeytyminen lapseen on kuitenkin epätodennäköistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8. Haittavaikutukset

Fondaparinuuksin turvallisuutta on arvioitu 2517 potilaalla, jotka saivat hoitoa laskimotromboemboliaan, ja joita hoidettiin fondaparinuuksilla keskimäärin 7 vuorokauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset olivat verenvuotokomplikaatiot (ks. kohta 4.4).

Tutkijalääkärin ilmoittamat haittavaikutukset, jotka ainakin mahdollisesti liittyvät fondaparinuuksiin, on esitetty esiintymistiheysluokittain (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10000$) ja elinjärjestelmittäin siten, että vakavimmat luetellaan ensimmäisinä.

MeDRA:n elinjärjestelmä	Haittavaikutukset VTE -potilailla ⁽¹⁾
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Yleiset:</i> verenvuoto (gastrointestinaalinen verenvuoto, hematuria, hematooma, nenäverenvuoto, hemoptyyysi, verenvuoto kohdusta ja emättimestä, hemartroosi, verenvuoto silmästä, purppura, mustelmat) <i>Melko harvinaiset:</i> anemia, trombosytopenia <i>Harvinaiset:</i> muu verenvuoto (maksaverenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, aivoverenvuoto), trombosytomia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> allerginen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Harvinaiset:</i> ei-proteiinitypen (Npn) ² nousu
<i>Hermosto</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> päänsärky <i>Harvinaiset:</i> huimaus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> pahoinvointi, oksentelu
<i>Maksa ja sappi</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> poikkeavat maksan toimintakokeet
<i>Iho ja ihonalainen kudokse</i>	<i>Harvinaiset:</i> punoittava ihottuma
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> kipu, turvotus <i>Harvinaiset:</i> pistoskohdan reaktiot

(1) Yksittäistapauksina esiintyneet haittavaikutukset on otettu mukaan vain, jos ne olivat lääketieteellisesti merkittäviä.

(2) Npn tarkoittaa ei-proteiinityyppiä kuten ureaa, virtsahappoa, aminohappoja jne.

4.9 Yliannostus

Suosituksia suuremmat fondaparinuuksiannokset saattavat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Fondaparinuuksille ei tunneta antidoottia.

Jos yliannostukseen liittyy verenvuotokomplikaatioita, hoito on lopetettava ja pääasiallinen syy etsittävä. Sopiva hoito kuten kirurginen vuodon tyrehtyttäminen, verensiirrot, tuoreplasman siirto tai plasmafereesi tulisi aloittaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet.
ATC-koodi: B01AX05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Fondaparinuuksi on aktivoituneen hyytymistekijä X:n (Xa) synteettinen ja spesifinen estäjä. Fondaparinuuksin antitromboottinen vaikutus johtuu hyytymistekijä Xa:n antitrombiini III (antitrombiini) -välitteisestä selektiivisestä estosta. Sitoutumalla selektiivisesti antitrombiiniin fondaparinuuksi voimistaa antitrombiinin aiheuttamaa hyytymistekijä Xa:n luontaista neutralisaatiota (noin 300-kertaiseksi). Hyytymistekijä Xa:n neutralisaatio keskeyttää verenhiyytymiskaskadin ja estää sekä trombiinin muodostumisen että trombin kehittymisen. Fondaparinuuksi ei inaktivoi trombiinia (aktivoitunut hyytymistekijä II) eikä vaikuta verihiihtaleisiin.

Hoitoannoksilla fondaparinuuksi ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla tavanomaisiin verenhiyytymiskokeisiin, kuten aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT), aktivoituun hyytymisaikaan (ACT) tai tromboplastiiniaikaan (TT)/International Normalized Ratio (INR), eikä vuotoaikaan tai fibrinolyyttiseen aktiivisuuteen. Suuremmilla annoksilla voi esiintyä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan kohtalaisia muutoksia. Interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 10 mg, fondaparinuuksi ei merkittävästi vaikuttanut varfariinin antikoagulanttitehoon (INR-tasoon).

Hepariinin aiheuttamaa trombositopeniaa sairastavien potilaiden seerumi ei ristireagoi fondaparinuuksin kanssa.

Kliiniset tutkimukset

Fondaparinuuksin kliininen tutkimusohjelma laskimotromboemolian hoidossa suunniteltiin osoittamaan fondaparinuuksin tehokkuus syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoemolian (PE) hoidossa. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin yli 4874 potilasta.

Syvän laskimotromboosin hoito

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli diagnosoitu akuutti oireinen syvän laskimotromboosi, fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin enoksapariinatriumiin annoksella 1 mg/kg ihon alle kahdesti vuorokaudessa. Yhteensä 2192 potilasta hoidettiin. Molemmista ryhmistä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 26 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoitoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensimmäisen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotromboemolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin enoksapariinin (VTE-prosentit 3,9 % ja 4,1 %).

Voimakasta verenvuotoa hoitojakson alussa havaittiin 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat enoksapariinia.

Keuhkoemolian hoito

Satunnaistettu avoin kliininen tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli akuutti oireinen keuhkoembolia (PE). Diagnoosi vahvistettiin objektiivisilla testeillä (keuhkokartta, keuhkovaltimoiden varjoainokuvaus tai spiraali CT-kuvaus). Potilaat, jotka tarvitsivat trombolyysejä tai embolektomiaa tai

alaonttolaskimon suodatinta suljettiin pois tutkimuksesta. Sokkoutetut potilaat olivat voineet saada hepariinihoitoa diagnosointivaiheessa mutta potilaat, joita oli hoidettu yli 24 tuntia antikoagulantilla hoitoannoksilla tai, joilla oli hoitamaton hypertensio suljettiin pois tutkimuksesta. Fondaparinuuksia annoksella 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino \geq 50 kg, \leq 100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) ihon alle kerran vuorokaudessa verrattiin fraktioimattomaan hepariiniin laskimoboluksena (5000 ky), jonka jälkeen annettiin jatkuva laskimoinfuusio, joka oli säädetty ylläpitämään 1,5–2,5-kertainen APTT-vertailuarvo. Yhteensä 2184 potilasta hoidettiin. Molemmista ryhmissä potilaita hoidettiin vähintään 5 ja enintään 22 vuorokauden ajan (keskiarvo 7 vuorokautta). Molemmat hoitoryhmät saivat K-vitamiiniantagonistihoidoa, joka aloitettiin yleensä 72 tunnin sisällä ensimmäisestä tutkimuslääkkeen antokerrasta, ja jota jatkettiin 90 ± 7 vuorokauden ajan siten, että annosta muutettiin säännöllisesti INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. Ensisijainen tehokkuuden lopputapahtuma oli päivään 97 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen oireisten uusiutuvien ei-kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden ja kuolemaanjohtaneiden laskimotroboembolioiden yhdistelmä. Fondaparinuusihoidon ei osoitettu olevan huonompi kuin fraktioimattoman hepariiniin (VTE-prosentit 3,8 % ja 5,0 %).

Merkittävää verenvuotoa hoitajakson alussa havaittiin 1,3 %:lla potilaista, jotka saivat fondaparinuuksia, ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat fraktioimatonta hepariinia.

5.2 Farmakokinetiikka

Fondaparinuksinatriumin farmakokinetiikka johdetaan fondaparinuksin plasmapitoisuuksista, jotka määritetään anti-faktori Xa:n aktiivisuudesta. Vain fondaparinuuksia voidaan käyttää anti-Xa pitoisuuden kalibroimiseen (hepariinin tai LMWH:n kansainväliset standardit eivät ole soveltuvia tähän käyttöön). Tuloksena fondaparinuksin pitoisuus ilmaistaan milligrammoina (mg).

Imeytyminen

Ihon alle annettuna fondaparinuksi imeytyy täydellisesti ja nopeasti (absoluuttinen biologinen hyötyosuus 100 %). Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä yhden ihon alle annetun 2,5 mg:n fondaparinuksi-injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} keskiarvo = 0,34 mg/l) saavutetaan 2 tuntia lääkkeen antamisesta. Pitoisuudet plasmassa, jotka vastaavat puolta C_{\max} -arvojen keskiarvosta, saavutetaan 25 minuuttia annoksen antamisen jälkeen.

Iäkkäillä terveillä tutkimushenkilöillä fondaparinuksin farmakokinetiikka on lineaarista vaihteluvälillä 2–8 mg ihon alle annettuna. Kerran vuorokaudessa annostelulla saavutettiin vakaan tilan plasmapitoisuus 3–4 päivän kuluessa ja tähän liittyi 1,3-kertainen C_{\max} :n ja AUC:n suureneminen.

Vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) potilailla, joille on tehty lonkan keinoivelleikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–0,39 (31 %), T_{\max} (h)–2,8 (18 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,14 (56 %). Lonkkamurtumapotilailla, liittyen korkeampaan ikään, fondaparinuksin vakaan tilan plasmakonsentraatiot ovat: C_{\max} (mg/l)–0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l)–0,19 (58 %).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia 5 mg (paino < 50 kg), 7,5 mg (paino 50–100 kg) tai 10 mg (paino > 100 kg) kerran vuorokaudessa, painon mukaan määräytyvä annostus saa aikaan samankaltaisen altistuksen kaikissa painoryhmissä.

Fondaparinuksin vakaan tilan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) VTE-potilailla, jotka saavat fondaparinuuksia annossuosituksen mukaisesti kerran vuorokaudessa, ovat: C_{\max} (mg/l)–1,41 (23 %), T_{\max} (h)–2,4 (8 %) ja C_{\min} (mg/l)–0,52 (45 %). Tähän liittyvät 5 ja 95 prosenttipisteet ovat vastaavasti C_{\max} :n (mg/l) osalta 0,97 ja 1,92 ja C_{\min} :n (mg/l) osalta 0,24 ja 0,95.

Jakautuminen

Fondaparinuksin jakautumistilavuus on pieni (7–11 litraa). Fondaparinuksi sitoutuu suuressa määrin ja spesifisesti antitrombiiniproteiiniin *in vitro*, ja sitoutuminen riippuu pitoisuudesta plasmassa (98,6 %–97,0 % pitoisuusalueella 0,5–2 mg/l). Fondaparinuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin, ei myöskään trombosyyttitekijä 4:ään (PF4).

Koska fondaparinuuksi ei sitoudu merkittävästi muihin plasman proteiineihin kuin antitrombiiniin:en, yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämisen vuoksi ei ole odotettavissa.

Metabolia

Vaikka asiaa ei ole täydellisesti tutkittu, ei ole näyttöä siitä, että fondaparinuuksi metaboloituisi ja erityisesti, että siitä muodostuisi aktiivisia metaboliitteja.

Fondaparinuuksi ei estä CYP450-entsyymejä (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4) *in vitro*. Siten fondaparinuuksilla ei odoteta olevan CYP-välitteisen metabolian estosta johtuvia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa *in vivo*.

Erittyminen/Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 17 tuntia terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä ja noin 21 tuntia terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä. Fondaparinuuksi eliminoituu 64–77%:sti munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä.

Erityispopulasryhmät

Lapsipotilaat -Fondaparinuuksia ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Iäkkäät potilaat -Munuaisten toimintakyky saattaa heikentyä iän myötä ja siten fondaparinuuksien eliminaatiokyky saattaa olla heikentynyt iäkkäillä henkilöillä. Yli 75-vuotiaiden potilaiden, joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, arvioitu plasmapuhdistuma oli 1,2–1,4 kertaa pienempi kuin alle 65-vuotiaiden potilaiden. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Heikentynyt munuaistoiminta -Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min), joille tehtiin ortopedinen leikkaus ja jotka saivat fondaparinuuksia 2,5 mg kerran vuorokaudessa, plasmapuhdistuma on 1,2–1,4 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja keskimäärin 2 kertaa pienempi potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) plasmapuhdistuma on noin 5 kertaa pienempi kuin normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Vastavat terminaalisen puoliintumisaajan arvot olivat 29 h kohtalaista ja 72 h vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Samankaltainen muutos voidaan nähdä syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE) hoitoa saavilla potilailla.

Kehon paino -Fondaparinuuksien plasmapuhdistuma on suhteessa kehon painoon ja suurenee sen myötä (9 % kasvu 10 kg kohti).

Sukupuoli -Sukupuolten välillä ei havaittu eroja painoon suhteuttamisen jälkeen.

Etninen tausta -Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja ei ole tutkittu prospektiivisesti.

Tutkimuksissa, joihin osallistui aasialaisia (japanilaisia) terveitä tutkimushenkilöitä, ei kuitenkaan havaittu erilaista farmakokineettistä profiilia kuin valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä.

Plasmapuhdistuman eroja ei myöskään havaittu musta- ja valkoihoisten ortopedisten leikkauspotilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta -Fondaparinuuksien farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Toistettujen annosten toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläintutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan mutta eivät rajallisen altistuksen vuoksi anna riittävää dokumentaatiota turvallisuusmarginaalista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu säiliö (1 ml), jossa on neula kokoa 27 G x 12,7 mm ja klorobutyylilastomeerista valmistettu männänsuojus.

Quixidar 10 mg/0,8 ml on saatavana 2, 7, 10 ja 20:n automaattisella violetinvärisellä turvajärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava injektio annetaan samalla tavoin kuin tavallista ruiskua käytettäessä.

Parenteraaliset liuokset tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Ohjeet itsekäyttöä varten löytyvät pakkausselosteesta.

Quixidar esitäytetyssä ruiskussa on automaattinen turvajärjestelmä, joka suojaaa injektion jälkeisiltä tahattomilta neulanpistoilta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21/03/2002
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 21/03/2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUVAN EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUVAN EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJALLE ASETETUT TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Lääkemääräys

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen.

• MUUT EHDOT

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan haltijan on varmistuttava siitä, että lääketurvatoimintaa varten on olemassa järjestelmä, joka on esitetty myyntilupahakemuksessa Modulin 1.8.1. kuvauksessa (versio kesäkuu 2006), ja että se on toiminnassa ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille ja sen ollessa markkinoilla.

Riskinhallintajärjestelmä

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa eriteltyt tutkimukset ja muut ylimääräiset lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet kuten on sovittu myyntilupahakemuksen Modulissa 1.8.2. esitetystä riskinhallintajärjestelmän versiossa 1.2 ja myöhemmin CHMP:n kanssa jälkepäin sovittavissa riskinhallintajärjestelmän päivityksissä.

Kuten CHMP:n antamassa ohjeessa Guideline on Risk Management for medicinal products for human use on kerrottu, päivitetty riskinhallintajärjestelmä on toimitettava samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty riskinhallintajärjestelmä on toimitettava:

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta tähänhetkisiin turvallisuusvaatimukseen, lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointi toimintoihin.
- 60 päivän kuluessa tärkeän päämäärän saavuttamisesta (lääketurvatoiminta tai riskien minimointi)
- EMEA:n pyynnöstä

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,3 ml) sisältää 1,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/005- 2 esitetyä ruiskua
EU/1/02/207/006- 7 esitetyä ruiskua
EU/1/02/207/007- 10 esitetyä ruiskua
EU/1/02/207/008- 20 esitetyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}}

4. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 2,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/001 - 2 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/002 - 7 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/003 - 10 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/004 - 20 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c./iv

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}}

5. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,4 ml) sisältää 5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaan paino alle 50 kg

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/009 - 2 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/010 - 7 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/011 - 10 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/018 - 20 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}}

6. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,6 ml) sisältää 7,5 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaan paino 50-100 kg

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/012 - 2 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/013 - 7 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/014 - 10 esitäytettyä ruiskua
EU/1/02/207/019 - 20 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}}

7. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
fondaparinuuksinatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,8 ml) sisältää 10 mg fondaparinuuksinatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 7 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä
Injektioneste, liuos, 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on automaattinen turvajärjestelmä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaan paino yli 100 kg

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/207/015 - 2 esitetyt ruiskua
EU/1/02/207/016 - 7 esitetyt ruiskua
EU/1/02/207/017 - 10 esitetyt ruiskua
EU/1/02/207/020 - 20 esitetyt ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektioneste
fondaparinux Na

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}}

8. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektioneste, liuos fondaparinuuksinatrium

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. **Mitä Quixidar on ja mihin sitä käytetään**
2. **Ennen kuin käytät Quixidaria**
3. **Miten Quixidaria käytetään**
4. **Mahdolliset haittavaikutukset**
5. **Quixidarin säilyttäminen**
6. **Muuta tietoa**

1. MITÄ QUIXIDAR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Quixidar on lääke, joka auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista verisuonissa (antitromboottinen lääkeaine).

Quixidar sisältää synteettistä yhdistettä, fondaparinuuksinatriumia. Se estää hyytymistekijä Xa:n ("kymmenen-A") toimintaa veressä ja ehkäisee näin haitallisten hyytymien (*tromboosien*) muodostumista verisuonissa.

Quixidaria käytetään:

- ehkäisemään veritulppien muodostumista jalkojen tai keuhkojen verisuonissa ortopedisten leikkauksien, kuten lonkka- tai polvileikkauksien jälkeen, tai vatsanalueen leikkauksen jälkeen.
- ehkäisemään veritulppien muodostumista akuutista sairaudesta aiheutuvan rajoitetun liikkumisen aikana ja heti sen jälkeen.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT QUIXIDARIA

Älä käytä Quixidaria:

- jos olet allerginen (*yliherkkä*) fondaparinuuksinatriumille tai Quixidarin jollekin muulle aineelle
 - jos sinulla on runsasta verenvuotoa
 - jos sinulla on sydämen bakteeritulehdus
 - jos sinulla on hyvin vakava munuaisten vajaatoiminta.
- Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua. Tässä tapauksessa **älä** käytä Quixidaria.

Ole erityisen varovainen Quixidarin suhteen:

Lääkärisi on hyvä tietää ennen kuin käytät Quixidaria:

- jos sinulla on jokin (hallitsemattoman) verenvuodon (*haemorrhagia*) riskitekijä, kuten:
 - mahahaava
 - verenvuotosairaus
 - äskettäin ilmennyt verenvuoto aivoissa (*kallonsisäinen verenvuoto*)
 - äskettäin tehty leikkaus aivoihin, selkärankaan tai silmiin
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta

- jos olet 75-vuotias tai vanhempi
 - jos painosi on alle 50 kg.
- Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Lapset

Quixidaria ei ole tutkittu lapsilla ja alle 17-vuotiailla nuorilla.

Muiden lääkkeiden käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt **lääkkeitä**, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Quixidarin tehoon tai päinvastoin.

Raskaus ja imetys

Quixidaria ei tule määrätä raskaana oleville naisille jollei sen käyttö ole selvästi tarpeellista. Imettämistä ei suositella Quixidar-hoidon aikana. Jos olet **raskaana**, tai epäilet olevasi, tai jos **imetät**, → **Kerro lääkärillesi tai apteekin henkilökunnalle.**

Tärkeää tietoa Quixidarin sisältämistä aineista

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 23 mg natriumia. Sen vuoksi sen ei katsota sisältävän natriumia.

3. MITEN QUIXIDARIA KÄYTETÄÄN

Käytä Quixidaria juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Tavanomainen annos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa joka päivä suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta pistettynä.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, annosta voidaan pienentää määrään 1,5 mg kerran vuorokaudessa.

Miten Quixidar annetaan

- Quixidar annetaan pistoksena ihon alle alavatsanseudun ihopoimuun. Esitetyissä ruiskuissa on tarkka annos, jonka tarvitset. 1,5 mg annokselle ja 2,5 mg annokselle on eri ruiskut. **Vaihteittaiset ”Käyttöohjeet” -katso kääntöpuolelta.**
- **Älä** pistä Quixidaria lihakseen.

Kuinka kauan Quixidaria käytetään

Quixidar-hoidon tulee jatkua niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt, sillä Quixidar ehkäisee vakavan sairaustilan syntymistä.

Jos pistät liian paljon Quixidaria

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman nopeasti suurentuneen verenvuotovaaran vuoksi.

Jos unohdat ottaa Quixidaria

- **Ota annos heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.**
- **Jos et tiedä, mitä tehdä,** kysy lääkäriltäsi tai apteekista.

Älä lopeta Quixidarin käyttöä ilman neuvoa

Jos lopetat hoidon ennen lääkärin määräämää aikaa, sinulle voi muodostua veritulppa jalan tai keuhkojen laskimoon. **Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin ennen lopettamista.**

Jos sinulla on kysymyksiä miten tätä lääkettä käytetään, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Quixidarkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **useammalla kuin yhdellä 100:sta** Quixidarilla hoidetusta ihmisestä.

- **verenvuoto** (esimerkiksi leikkausalueella, olemassa oleva vatsahaava, nenäverenvuoto, verenvuoto ikenistä)
- **anemia** (veren punasolujen määrän väheneminen)

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 100:sta** Quixidarilla hoidetusta ihmisestä.

- mustelma tai turvotus (*ödeema*)
- kuvotus tai huono olo (*pahoinvointi tai oksentaminen*)
- rintakipu
- hengästys
- ihottuma tai ihon kutina
- nesteen tihkuminen haavasta
- kuume
- verihytaleiden määrän vähentyminen tai lisääntyminen (verisolut ovat tarpeellisia verenhytytymisessä)
- maksan tuottaminen joidenkin yhdisteiden (*entsyymit*) lisääntyminen

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä saattaa esiintyä **jopa harvemmin kuin yhdellä 1000:sta** Quixidarilla hoidetusta ihmisestä.

- allerginen reaktio
- aivojen tai vatsan sisäinen verenvuoto
- ahdistus tai sekavuus
- päänsärky
- pyörtyminen tai huimaus, alhainen verenpaine
- uneliaisuus tai väsymys
- punastuminen
- yskiminen
- jalkakipu tai vatsakipu
- ripuli tai ummetus
- ruuansulatushäiriö
- haavainfektio
- veren bilirubiinin (maksan tuottama yhdiste) lisääntyminen
- veren kaliumpitoisuuden aleneminen

Jos saat haittavaikutuksia

→ **Kerro lääkäriillesi tai apteekkiin, jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai vaikea, tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu.**

5. QUIXIDARIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Ei saa jäättyä.
- Quixidaria ei tarvitse säilyttää jääkaapissa.

Älä käytä Quixidaria:

- myyntipäällysmarkkinöissä ja pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia liuoksessa.
- jos havaitset, että ruisku on vioittunut.
- jos olet avannut ruiskun, etkä aio käyttää sitä saman tien.

Ruiskujen hävittäminen

Lääkkeitä ja ruiskuja **ei** tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Quixidar sisältää

- Vaikuttava aine on 1,5 mg fondaparinuuksinatiumia 0,3 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo ja/tainatriumhydroksidi tasoittamaan pH:ta.

Quixidar ei sisällä mitään eläinperäisiä tuotteita.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Quixidar on kirkas ja väritön injektioneste. Se toimitetaan automaattisella turvajärjestelmällä varustetussa esitäytetyssä, kertakäyttöruiskussa. Turvajärjestelmä auttaa ehkäisemään käytön jälkeisiä tahattomia neulanpistoja. Sitä on saatavana 2, 7, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. (Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Iso-Britannia.

Valmistaja:

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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
repcia.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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Turvaruiskun osat ovat:

- ① Kova neulansuojus
- ② Männänsuojus
- ③ Mäntä
- ④ Sormituki
- ⑤ Turvaholkki



Ruisku ENNEN KÄYTTÖÄ



Ruisku KÄYTÖN JÄLKEEN



QUIXIDARIN VAIHEITTAISET KÄYTTÖOHJEET

Käyttöohjeet

1. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä ja kuivaa ne pyyhkeeseen.

2. Ota ruisku kotelosta ja tarkista:

- ettei lääke ole vanhentunut
- liuos on kirkas ja väritön ja ettei se sisällä hiukkasia
- ettei ruiskua ole avattu tai ettei se ole vioittunut

3. Istu tai makaa mukavassa asennossa.

Valitse alavatsalta kohta, joka on vähintään 5 cm:n päässä navasta (kuva A).

Pistä aina vuorotellen alavatsan vasemmalle ja oikealle puolelle. Tämä auttaa vähentämään kipua pistosalueella. Jos alavatsanseutuun pistäminen on mahdotonta, kysy neuvoa hoitajalta tai lääkäriltä.



Kuva A

4. Puhdista pistosalue alkoholiin kostutetulla vanutaitoksella.

5. Tartu lujasti toisella kädellä ruiskun runkoon.

Poista männänsuojus vetämällä (kuva B).

Hävitä männänsuojus.

6. Poista neulansuojus siten, että kierrät sitä ensin ja vedät sen sitten suoraan ruiskun rungosta poispäin (kuva C).

Hävitä neulansuojus.

Tärkeä Huomio

- **Älä kosketa neulaa**, äläkä anna sen koskettaa mitään pintaa ennen pistosta.
- Pieni ilmakupla ruiskussa on normaalia. **Älä yritä poistaa tätä ilmakuplaa ennen pistämistä** -osa lääkkeestä voi mennä hukkaan.

7. Nipistä varovasti puhdistettu iho poimulle. Pidä poimua peukalon ja etusormen välissä koko pistoksen ajan (kuva D).

8. Tartu lujasti sormitukeen.

Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun kohtisuorasti (kuva E).

9. Pistä ruiskun KOKO sisältö painamalla mäntä pohjaan saakka. Tämä aktivoi automaattisen neulansuojajärjestelmän (kuva F).

10. Päästä irti männästä ja neula vetäytyy automaattisesti ihosta turvaholkkiin ja lukittuu sitten pysyvästi (kuva G).



Kuva C

Kuva B



Kuva D



Kuva E



Kuva F



Kuva G

Älä heitä käytettyä ruiskua talousjätteisiin. Hävitä käytetty ruisku niin kuin lääkärisi tai apteekki on neuvonut.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

