

A gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélye megszűnt

1. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,3 ml).

Segédanyag(ok): adagonként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, és ezért lényegében nátrium-mentes.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzésére alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéteken mint csípőtáji törés, nagy térdműtét vagy csípőízületi endoprotézis műtét, átesett betegek esetén.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboembóliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt betegek, úgy mint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén (lásd 5.1 pont).

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése olyan - VTE szempontjából magas rizikójú - orvosi kezelés alatt álló betegek esetén, akik akut betegség, mint például szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzés vagy gyulladás miatt mozgásképtelenek.

4.2. Adagolás és alkalmazás

Nagy ortopéd- vagy hasi sebészeti műtéten átesett betegek esetén

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg subcutan injekcióban naponta egy alkalommal, műtét után alkalmazva.

Az első adagot 6 órával a műtéti seb zárása után kell beadni, miután meggyőződünk arról, hogy a haemostasis helyreállt.

A kezelést a vénás thromboembolia-kockázatának megszűnéséig, rendszerint a beteg ambuláns kezelhetőségének megkezdéséig, a műtét után legalább 5-9 napon keresztül folytatni kell. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a csípőtáji törés miatt műtött beteg VTE kockázata a műtét utáni 9. nap után is fennáll. Ezeknél a betegeknél megfontolásra érdemes a prolongált fondaparinux profilaxist további 24 napig (lásd 5.1 pont).

Az egyéni kockázat értékelés alapján a thromboemboliás szövődmények kialakulása szempontjából magas rizikójú belgyógyászati betegek esetén

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg naponta egy alkalommal, subcutan injekcióban beadva. Belgyógyászati kezelés alatt álló betegek esetén a klinikailag vizsgált kezelési időtartam 6-14 nap volt (lásd 5.1 pont).

Speciális betegcsoportok

Műtési beavatkozáson átesett betegek esetén az első fondaparinux injekció beadásának idejét szigorúan be kell tartani a ≥ 75 éves betegeknél és/vagy < 50 kg testtömeg esetén és/vagy vesekárosodás esetén, ha a kreatinin clearance 20-50 ml/perc között van.

Az első fondaparinux injekciót nem szabad a műteti sebzárást követő 6 órán belül beadni. Az injekciót csak a haemostasis helyreállása után szabad alkalmazni. (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás - A fondaparinux nem alkalmazható, ha a beteg kreatinin clearance-e < 20 ml/perc (lásd 4.3 pont). Az adagot naponta egyszer 1,5 mg-ra kell csökkenteni, ha a beteg kreatinin clearance-e 20-50 ml/perc közötti tartományban van (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance > 50 ml/perc) nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás - Nem szükséges dózismódosítás. A fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd, 4.4 pont).

Gyermekkor - A fondaparinux nem javallott 17 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Az alkalmazás módja

A fondaparinuxot mély subcutan injekció formájában kell beadni a fekvő helyzetben lévő betegnek. A beadás helyét váltogatni kell a jobb-és bal oldali anterolaterális és a jobb és bal oldali posterolaterális hasfal között. A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Az injekciós tűt annak teljes hosszában a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen kell beszúrni; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell.

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos (< 20 ml/perc kreatinin-clearance) vesekárosodás alapján.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Vérzések

A fondaparinux óvatosan alkalmazható olyan betegekben, akiknél a vérzés fokozott rizikója áll fenn, mint veleszületett vagy szerzett vérzési zavarok (pl. thrombocytaszám $< 50\ 000/\text{mm}^3$), aktív ulceratív gastrointestinalis betegség és friss intracranialis vérzés esetén, vagy közvetlenül agy-, gerinc- vagy szemműtétet követően és az alább leírt speciális betegcsoportokban.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinux-szal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolytikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). Szükség esetén K-vitamin-

antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfinpirazon, tiklopidin vagy klopidozól) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

Spinalis / Epiduralis anaesthesia

Nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegek esetén a fondaparinux adagolása során végzett spinalis és epiduralis anesztézia vagy lumbal punctio alkalmazásakor nem zárható ki spinalis vagy epidurális hematoma, mely hosszantartó vagy maradandó paralizist okozhat. Ezen ritka események kockázata nőhet a műtétet követő epiduralis katéter vagy más, a hemosztázist befolyásoló gyógyszerkészítmények alkalmazása esetén.

Idős betegek

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrallal általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik. (lásd 5.2 pont). A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

Alacsony testtömeg

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekben a vérzések kockázata fokozódik. A testsúly csökkenésével együtt a fondaparinux eliminációja is csökken. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható ezekben a betegekben (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Ismert, hogy a fondaparinux főleg a vesén keresztül választódik ki. Kevesebb mint 50 ml/perc kreatinin clearance-értékű betegek esetén a vérzés és a VTE fokozott kockázata áll fenn, ezek a betegek fokozott elővigyázatossággal kezelendők. (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az olyan betegekről, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb mint 30 ml/perc.

Súlyos májkárosodás

A fondaparinux adagjának módosítása nem szükséges, ugyanakkor alaposan mérlegelni kell a fondaparinux használatát súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2. pont).

Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek

A fondaparinux nem kötődik a thrombocytá IV. faktorhoz és nem ad keresztreakciót a II-es típusú heparin indukálta thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek szérumával. A fondaparinux hatékonyságát és biztonságosságát hivatalosan nem vizsgálták II-es típusú HIT betegek körében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vérzés kockázata nő a fondaparinux és olyan készítmények együttes alkalmazása esetén, melyek növelhetik a vérzési rizikót (lásd 4.4 pont).

Oralis antikoagulánsok (warfarin), thrombocytáaggregáció-gátlók (acetilszalicilsav), nem szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolták a fondaparinux farmakokinetikáját. Az interakciós vizsgálatokban a fondaparinux dózisa (10 mg) nagyobb volt, mint amekkora a jelenlegi indikációk szerint javasolt. A fondaparinux az egyensúlyi koncentrációt elérve sem a warfarin INR-re kiváltott hatását, sem az acetilszalicilsav vagy piroxikám kezelése alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját nem befolyásolta.

Utókezelés más antikoaguláns készítménnyel

Amennyiben az utókezelést heparinnal vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítménnyel (LMWH) indítják, általános szabály, hogy az első injekciót az utolsó fondaparinux injekció beadása után egy nappal kell alkalmazni.

Amennyiben az utókezelés K-vitamin-antagonistával szükséges, a fondaparinux-kezelést a cél INR érték eléréséig kell folytatni.

4.6 Terhesség és szoptatás

A fondaparinux terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek megfelelő adatok. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetalis fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

A fondaparinux kiválasztódik a patkány anyatejbe, de nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Fondaparinux kezelés alatt a szoptatás nem javasolt, bár nem valószínű, hogy a szoptatott gyermekben orálisan felszívódik.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetéshez, és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 2,5 mg fondaparinux biztonságosságát 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegen, 327 - 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő - betegen, 1407 hasi sebészeti műtéten átesett és 9 napig kezelt betegen, valamint 425, orvosi kezelés alatt álló thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, 14 napig kezelt betegen vizsgálták.

A vizsgáló által jelentett, és a fondaparinux kezeléssel legalább valószínű ok-okozati összefüggésbe hozható nemkívánatos hatások, gyakoriság (nagyon gyakori: $\geq 1/10$; gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$; nem gyakori: $\geq 1/1000 - \leq 1/100$; ritka: $\geq 1/10\ 000 - \leq 1/1000$; nagyon ritka: $\leq 1/10\ 000$) és szervrendszer szerinti osztályozásban, a súlyosság szempontjából csökkenő sorrendben feltüntetve. Ezeket a nemkívánatos hatásokat a műtéti és orvosi körülmények figyelembevételével kell értékelni.

Szervrendszer MedDRA	Nemkívánatos hatások nagy alsóvégtagi ortopédsebészeti műtéten és/vagy hasi sebészeti műtéten átesett betegek esetén	Nemkívánatos hatások orvosi kezelés alatt álló betegek esetén
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	<i>Ritka:</i> postoperatív sebfertőzés	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	<i>Gyakori:</i> postoperatív haemorrhagia, anaemia <i>Nem gyakori:</i> vérzés (orrvérzés, gastrointestinalis vérzés, haemoptysis, haematuria, haematoma), thrombocytopenia, purpura, thrombocythaemia, vérelemzke rendellenesség, coagulációs zavar	<i>Gyakori:</i> vérzés (haematoma, haematuria, haemoptysis, fogínyvérzés) <i>Nem gyakori:</i> anaemia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	<i>Ritka:</i> allergiás reakció	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	<i>Ritka:</i> hypokalaemia	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	<i>Ritka:</i> szorongás, aluszékonyság, forgó jellegű szédülés, szédülés, fejfájás, confusio	
<i>Ér betegségek és tünetek</i>	<i>Ritka:</i> hypotensio	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	<i>Ritka:</i> dyspnoea, köhögés	<i>Nem gyakori:</i> dyspnoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	<i>Nem gyakori:</i> hányinger, hányás, <i>Ritka:</i> hasi fájdalom, dyspepsia, gastritis, székrekedés, hasmenés	
<i>Máj és, epebetegségek illetve tünetek</i>	<i>Nem gyakori:</i> emelkedett májenzimek, rendellenes májműködés <i>Ritka:</i> bilirubinaemia	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	<i>Nem gyakori:</i> bőrkiütés, viszketés	<i>Nem gyakori:</i> bőrkiütés, viszketés
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	<i>Nem gyakori:</i> oedema, perifériás oedema, láz, sebváladékozás <i>Ritka:</i> mellkasi fájdalom, fáradtság, hőhullám, lábfájás, genitalis oedema, kipirulás, syncope	<i>Nem gyakori:</i> mellkasi fájdalom

Más vizsgálatokban, vagy a forgalomba hozatal után jelentettek intracranialis / intracerebralis és retroperitonealis vérzéseket.

4.9 Túladagolás

A fondaparinux alkalmazása az ajánlott dózis felett a vérzés kockázatának növekedéséhez vezethet. A fondaparinuxnak nincs ismert antidotuma.

A túladagolással kapcsolatos vérzéses komplikációk esetén a kezelés felfüggesztése és a vérzés elsődleges okának megállapítása szükséges. A megfelelő kezelés elkezdése, mint a sebészeti haemostasis, vérpótlás, friss plazmatranszfúzió, plazmaferézis megfontolandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.

ATC kód: B01AX05

Farmakodinámiás hatások

A fondaparinux szintetikus, szelektív inhibitora az aktivált X-Faktornak (Xa). A fondaparinux antitrombotikus hatása az Xa-Faktornak az antitrombin III (ATIII) által mediált szelektív gátlásán alapszik. Az ATIII-hoz történő szelektív kötődéssel a fondaparinux (mintegy 300-szorosára) fokozza az ATIII meglévő Xa-Faktort neutralizáló képességét. Az Xa-Faktor neutralizációja megszakítja a véralvadási kaszkádot, és megakadályozza a trombinkepződést és a thrombusképződést. Fondaparinux nem inaktiválja a trombint (aktivált II Faktor), és nincs hatással a thrombocytákra.

2,5 mg-os dózisban a fondaparinux nem befolyásolja a rutin koagulációs tesztekkel, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/International Normalised Ratio (INR) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást.

A fondaparinux nem lép keresztreakcióba a heparin indukálta thrombocytopeniás betegek szérumával.

Klinikai vizsgálatok

Vénás thromboemboliás esemény (VTE) megelőzése a 9 napon át kezelt, alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegeknél

A fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokat a fondaparinux hatékonyságának kimutatására tervezték a vénás thromboemboliás események (VTE) prevenciójában, pl. proximális és distalis mélyvénás thrombosis (deep vein thrombosis, DVT) és pulmonalis embolia (PE), alsó végtagi nagy ortopédsebészeti műtetre kerülő betegeknél, mint csípőtáji törés-, nagy térdműtét-, vagy csípőprotézis műtét. Több mint 8000 beteget (csípőtáji törés – 1711, csípőprotézis – 5829, nagy térdműtét – 1367) vizsgáltak a kontrollált II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban. A naponta 1-szer a műtétet követően 6-8 óra elteltével alkalmazott 2,5 mg fondaparinuxot hasonlították össze 40 mg enoxaparin kezeléssel naponta 1-szer 12 órával a műtétet megelőzően alkalmazva, vagy naponta 2-szer 30 mg enoxaparinnal, a műtét befejezését követően 12-24 órával kezdve a kezelést.

Ezeknek a klinikai vizsgálatoknak az összesített értékelése alapján a posztoperatív 11. napig a kiértékelés szerint a fondaparinux az ajánlott dózisban alkalmazva a műtét típusától függetlenül, szignifikáns mértékben csökkentette a VTE rátát (54% -95% CI, 44%; 63%) az enoxaparinnal szemben. A vizsgálati végpontok többségét előretervezett venográfiával állapították meg, ezek többsége distalis DVT volt, de a proximális DVT-ok incidenciája is szignifikánsan csökkent. A szimptomás VTE (a PE-t is tartalmazza) incidenciájában nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol a műtét előtt 12 órával naponta 1-szer adott, és 40 mg enoxaparint hasonlították össze az ajánlott dózisu fondaparinux-kezeléssel, a fondaparinux-szal kezelt betegek 2,8%-ban, az enoxaparinnal kezelt betegek 2,6%-ban észleltek súlyos vérzéses szövődményt.

Vénás thromboemboliás esemény (VTE) megelőzése a kezdeti 1 hetes profilaxis után, legfeljebb 24 napon át kezelt, csípőtörés miatti műtéten átesett betegeknél

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatban csípőtöréses ortopédsebészeti műtét után, 737 beteg részesült 7 +/- 1 napig, naponta 1-szer alkalmazott 2,5 mg fondaparinux kezelésben. E periódus végén 656 beteget randomizáltak a további 21 +/- 2 napig tartó, naponta 1-szer alkalmazott 2,5 mg fondaparinux kezelés vagy placebo csoportba. A placebóval összehasonlítva, fondaparinux szignifikáns csökkenést eredményezett a VTE összarányában [fondaparinux csoport: 3 beteg (1,4%) vs. placebo csoport: 77 beteg (35%)]. A regisztrált VTE események többsége (70/80) venográfiával igazolt aszimptomás DVT volt. A placebo csoportban jelentett két halálos PE-át is figyelembe véve, a fondaparinux szignifikáns csökkenést eredményezett a szimptomás VTE arányában is (DVT, és / vagy PE) [fondaparinux csoport: 1 beteg (0,3%) vs. placebo csoport: 9 (2,7%) beteg]. A 2,5 mg fondaparinux csoportban 8 betegnél (2,4%), a placebo csoportban 2 betegnél (0,6%) figyeltek meg minden esetben a műtét helyén jelentkező, és nem halálos súlyos vérzést.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboemboliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt betegek, úgy mint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén

Egy kettős-vak klinikai vizsgálatban 2927 beteg randomizáció alapján kapott 2,5 mg fondaparinuxot naponta egyszer, vagy 5000 NE dalteparint naponta egyszer – 2500 NE-et műtét előtt és első injekcióként 2500 NE-et műtét után – 7 + 2 napig. A sebészeti beavatkozások főként vastagbél/rectalis, gyomor-, májműtétek, cholecystectomy vagy egyéb epeúti műtétek voltak. A betegek hatvankilenc százaléka rák miatt került műtétre. Urológiai (de nem vesét érintő) vagy nőgyógyászati műtéten, laparoskopias beavatkozáson vagy érsebészeti műtéten átesett betegeket nem vontak be a vizsgálatba.

Ebben a vizsgálatban a teljes VTE (total VTE) előfordulása a fondaparinux csoportban 4,6% (47/1027), míg a a dalteparin csoportban 6,1% (62/1021) volt: esélyhányados (odds ratio) csökkenés [95% CI] = -28,5% [-49,7%, 9,5%]. A teljes VTE aránya a két kezelési csoportban főleg az aszimptomás distalis DVT csökkenése miatt különbözött, azonban ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A szimptomás DVT előfordulása hasonló volt a kezelt csoportokban: 6 beteg (0,4%) a fondaparinux csoportban vs 5 beteg (0,3%) a dalteparin csoportban. A tumorműtéten átesett betegek nagy alcsoportjában (a teljes betegpopuláció 69%-a) a VTE aránya a fondaparinux csoportban 4,7% volt, ellentétben a dalteparin csoport 7,7%-ával.

Súlyosabb vérzést a fondaparinux csoport betegeinek 3,4%-ánál, és a dalteparin csoport betegeinek 2,4%-ánál észleltek.

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése orvosi kezelés alatt álló, akut betegség következtében csökkent mozgásképességű és így thromboemboliás szövődmények szempontjából nagy kockázatú betegek esetén

Egy kettős-vak, randomizált klinikai vizsgálatban 839 beteg 6-14 napon keresztül részesült naponta 1-szer 2,5 mg fondaparinux vagy placebo kezelésben. A vizsgálatban olyan, akut betegségben szenvedő, orvosi kezelés alatt álló, 60 év fölötti betegek vettek részt, akik a NYHA szerinti III/IV-es súlyossági fokú pangásos szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzőes vagy gyulladásoos betegség miatt kerültek kórházba és akiket betegségük legalább 4 napon keresztül ágyhoz kötött. A fondaparinux szignifikánsan csökkentette a VTE teljes előfordulási gyakoriságát a placebóval összehasonlítva [18 beteg (5,6%) vs 34 beteg (10,5%)]. A legnagyobb arányban előforduló esemény az aszimptomatikus, distalis DVT volt. A fondaparinux az igazolt, halálos PE előfordulási gyakoriságát [0 beteg (0,0%) vs 5 beteg (1,2%)] is szignifikánsan csökkentette. Súlyos vérzéses szövődményt mindegyik csoportban 1 betegnél (0,2%) tapasztaltak.

