

ANEXO I

RESUMO DE CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml solução injectável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,3 ml) contém 1,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s): contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

A solução é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fractura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal (ver secção 5.1).

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos que se julga poderem ter um elevado risco para DTV e que encontram imobilizados devido a doença aguda tal como insuficiência cardíaca e/ou infecções respiratórias agudas, e/ou infecções agudas ou doença inflamatória.

4.2 Posologia e modo de administração

Doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica ou abdominal

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária, no pós-operatório, por via subcutânea.

A dose inicial deve ser administrada 6 horas após a cirurgia, logo que a hemostase tenha sido estabelecida.

O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído, normalmente até o doente ter alta, pelo menos 5 a 9 dias após cirurgia. A experiência demonstra que o risco de tromboembolismo venoso subsiste para além de 9 dias após a cirurgia, nos doentes submetidos a cirurgia por fractura da anca. Nestes doentes deve ser considerado o uso de profilaxia prolongada com fondaparinux por mais 24 dias (ver secção 5.1).

Doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas com base na avaliação de risco individual

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária administrada por via

subcutânea. A duração do tratamento de 6-14 dias foi clinicamente estudada em doentes não cirúrgicos (ver secção 5.1).

Grupos especiais

Em doentes sujeitos a cirurgia e com idade ≥ 75 anos e / ou peso corporal < 50 kg e/ou com compromisso renal com depuração da creatinina entre 20 a 50 ml/minuto, o tempo de administração da primeira injeção de fondaparinux requer uma adesão estrita por parte do doente.

A primeira administração de fondaparinux deve ser feita 6 horas após o último ponto cirúrgico. A injeção não deve ser administrada até que a hemostase tenha sido estabelecida (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração da creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). Em doentes com depuração da creatinina entre 20 e 50 ml/min, a dose deve ser reduzida para 1,5 mg, uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessária redução da dosagem nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 ml/min).

Compromisso hepático - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com compromisso hepático grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.4).

Crianças - Não é recomendada a utilização de fondaparinux em crianças com menos de 17 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado.

Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- hemorragia activa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave definido pela depuração da creatinina < 20 ml/min.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas < 50000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal activa e hemorragia intracraniana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Quando for necessária terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K, estes devem ser administrados de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão

ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica, hematomas epidurais ou espinais que podem originar paralisias persistentes ou permanentes não podem ser excluídos com a utilização simultânea de fondaparinux e anestesia raquidiana/epidural ou com a realização de punções lombares. O risco destas situações raras pode aumentar com a utilização pós-operatória de cateteres epidurais ou o uso concomitante de outros medicamentos que interfiram com a hemostase.

Idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux (ver secção 5.2). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

Doentes com peso corporal <50 kg têm um risco hemorrágico aumentado. A eliminação do fondaparinux diminui com o peso do doente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Fondaparinux é maioritariamente excretado por via renal. Doentes com depuração da creatinina <50 ml/min apresentam risco acrescido de hemorragia e DTV e devem ser tratados com precaução. (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2). A informação clínica disponível sobre os doentes com depuração da creatinina menor que 30 ml/min é limitada.

Compromisso hepático grave

Não é necessário realizar ajuste de dose de fondaparinux. Contudo, a utilização de fondaparinux deve ser ponderada em virtude do risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de factores de coagulação em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina

Fondaparinux não se liga ao factor plaquetário 4 e não reage cruzadamente com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias. (ver secção 4.4).

Os anticoagulantes orais (varfarina), antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico), AINEs (piroxicam) e digoxina não interagem com a farmacocinética de fondaparinux. A dose de fondaparinux (10 mg) nos estudos de interacção foi superior à dose recomendada na presente indicação. Fondaparinux não influencia o INR da varfarina nem o tempo de hemorragia sob tratamento com ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

Terapêutica de continuação com outro fármaco anticoagulante

Se o tratamento de *continuação* for iniciado com heparina ou HBPM, a primeira injeção deve, de uma forma geral, ser administrada um dia após a última injeção de fondaparinux.

Se for necessário tratamento de seguimento com antagonistas da vitamina K, o tratamento com fondaparinux deve ser continuado até que se atinja o valor de INR pretendido.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de fondaparinux em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser prescrito a grávidas excepto se claramente necessário.

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de fondaparinux 2,5 mg foi avaliada em 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias, em 327 doentes sujeitos a cirurgia da fractura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana, em 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias e em 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias.

As reacções adversas notificadas pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionadas com fondaparinux, são apresentadas dentro de cada grupo de frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros $\leq 1/10.000$) e em função do sistema de órgãos, por ordem decrescente de gravidade; estas reacções adversas devem ser interpretadas dentro dum contexto cirúrgico e médico.

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	Efeitos indesejáveis em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores e/ou cirurgia abdominal	Efeitos indesejáveis em doentes não cirúrgicos
<i>Infeções e infestações</i>	<i>Raros: infecção no local da ferida no pós-operatório</i>	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Frequentes: hemorragia no pós-operatório, anemia Pouco frequentes: hemorragia (epistaxe, gastrintestinal, haemoptose, hematúria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação</i>	<i>Frequentes: hemorragia (hematoma, hematúria, haemoptose, hemorragia gengival) Pouco frequentes: anemia</i>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	<i>Raros: reacções alérgicas</i>	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<i>Raros: hipocaliemia</i>	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<i>Raros: ansiedade, sonolência, vertigens, tonturas, cefaleias, confusão</i>	
<i>Vasculopatias</i>	<i>Raros: hipotensão</i>	
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	<i>Raros: dispneia, tosse</i>	<i>Pouco frequentes: dispneia</i>

<i>Doenças gastrintestinais</i>	<i>Pouco frequentes:</i> náuseas, vômitos <i>Raros:</i> dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia	
<i>Afecções hepatobiliares</i>	<i>Pouco frequentes:</i> aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática <i>Raros:</i> bilirrubinemia	
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>	<i>Pouco frequentes:</i> erupções cutâneas, prurido	<i>Pouco frequentes:</i> erupções cutâneas, prurido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<i>Pouco frequentes:</i> edema, edema periférico, febre, secreção no local da ferida <i>Raros:</i> dor no peito, fadiga, rubor facial, dor na perna, edema genital, rubor, síncope	<i>Pouco frequentes:</i> dor no peito

Noutros estudos ou na experiência pós-comercialização foram notificados casos pouco frequentes de hemorragias intracranianas / intracerebrais e retroperitoneais.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia. Não se conhece um antídoto para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Factor X (Xa). A actividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição selectiva do Factor Xa, mediada pela antitrombina III (ATIII). Ao ligar-se selectivamente à ATIII, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Factor Xa pela ATIII. A neutralização do Factor Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. Fondaparinux não inactiva a trombina (Factor II activado) e não tem efeito nas plaquetas.

Na dose de 2,5 mg, fondaparinux não afecta os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de activação da tromboplastina parcial (APTT), tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR), nem a actividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia.

Fondaparinux não produz reacções cruzadas em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Prevenção da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias

O programa clínico de fondaparinux foi desenhado para demonstrar a eficácia de fondaparinux na profilaxia da doença tromboembólica venosa (DTV), i.e., trombose venosa profunda proximal e distal (TVP) e embolismo pulmonar (EP) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fractura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca.

Mais de 8000 doentes (fractura da anca - 1711, artroplastia da anca – 5829, grande cirurgia do joelho – 1367) foram estudados em ensaios clínicos controlados de Fase II e III. Fondaparinux 2,5 mg numa administração diária iniciada 6-8 horas após a operação, foi comparado com enoxaparina 40 mg numa administração diária iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou duas administrações diárias de 30 mg iniciadas 12-24 horas após a cirurgia.

Na análise agrupada destes estudos, o esquema terapêutico recomendado de fondaparinux versus enoxaparina foi associado com uma diminuição significativa (54% - 95% IC, 44%; 63%) na taxa de DTV avaliada até ao dia 11 após cirurgia, independentemente do tipo de cirurgia efectuado. A maioria dos parâmetros de avaliação foram diagnosticados através de uma venografia pré-agendada e consistiram principalmente na TVP distal, mas a incidência da TVP proximal foi também significativamente reduzida. A incidência de DTV sintomática, incluindo EP não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento.

Nos estudos versus enoxaparina 40 mg numa administração diária iniciada 12 horas antes da cirurgia, foi observada hemorragia *major* em 2,8% dos doentes com fondaparinux tratados com a dose recomendada, comparada com 2,6% com enoxaparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia da fractura da anca tratados até 24 dias após profilaxia inicial de 1 semana

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 737 doentes foram aleatorizados para serem tratados com fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária durante 7 +/- 1 dia após cirurgia da fractura da anca. No final deste período, 656 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária ou placebo, por um período adicional de 21 +/- 2 dias. Fondaparinux originou uma redução muito significativa na taxa global de tromboembolismo venoso comparativamente ao placebo [3 doentes (1,4%) versus 77 (35%), respectivamente]. A maioria (70/80) dos eventos de tromboembolismo venoso registados foi detectada através de venografia em casos não sintomáticos de TVP. Fondaparinux também originou uma diminuição profunda na taxa de tromboembolismo venoso sintomática (TVP e/ou EP) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) doentes, respectivamente], incluindo dois casos fatais de EP referidos no grupo placebo. Ocorreram hemorragias *major*, todas no local cirúrgico e não fatais, em 8 doentes (2,4%) tratados com fondaparinux 2,5 mg comparativamente a 2 (0,6%) com placebo.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 2927 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg uma vez por dia ou 5000 UI de dalteparina uma vez por dia, com uma administração de 2500 UI no pré-operatório e a primeira administração de 2500 UI no pós-operatório, durante 7 ± 2 dias. Os principais tipos de cirurgia foram cólon/rectal, gástrica, hepática, colecistectomia ou outra biliar. 69% dos doentes foram submetidos à cirurgia por cancro. Os doentes submetidos a cirurgia urológica (diferente do rim) ou ginecológica, laparoscopia ou cirurgia vascular não foram incluídos no ensaio clínico.

Neste ensaio clínico, a incidência total de DTV foi de 4,6% (47/1027) com fondaparinux, versus 6,1% (62/1021) com dalteparina: redução da taxa de probabilidade [IC 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. A diferença nos índices totais de DTV entre os grupos em tratamento, que não foi estatisticamente

significativa, foi principalmente devida a uma redução de TVP distal assintomática. A incidência de TVP sintomática foi semelhante entre os grupos em tratamento: 6 doentes (0,4%) no grupo de fondaparinux vs 5 doentes (0,3%) no grupo de dalteparina. No grande subgrupo dos doentes sujeitos a cirurgia oncológica (69% da população dos doentes), o índice de DTV foi de 4,7% no grupo de fondaparinux, versus 7,7% no grupo de dalteparina.

Foram observadas grandes hemorragias em 3,4% dos doentes no grupo de fondaparinux e em 2,4% dos do grupo de dalteparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas devido a mobilidade restrita durante doença aguda

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 839 doentes foram aleatorizados para serem tratados com fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia ou com placebo durante 6 a 14 dias. Este estudo incluiu doentes não cirúrgicos com doença aguda, com idade ≥ 60 anos, que necessitavam de repouso absoluto pelo menos durante 4 dias, e doentes hospitalizados com falência cardíaca congestiva classes NYHA III/IV e/ou doença respiratória aguda e/ou infecção aguda ou doença inflamatória. Fondaparinux reduziu significativamente a taxa global de DTV quando comparado com o placebo [18 doentes (5,6%) vs 34 doentes (10,5%), respectivamente]. A maioria dos eventos TVP distal foi assintomática. Fondaparinux também reduziu significativamente a taxa do EP fatal [0 doentes (0,0%) vs 5 doentes (1,2%), respectivamente]. Foram observadas grandes hemorragias em 1 doente (0,2%) de cada grupo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária, o estado estacionário dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fractura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado estacionário são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o factor 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da ATIII, não se espera interacção com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Metabolismo

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos activos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros

medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Excreção/Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais:

Crianças - Fondaparinux não foi investigado neste grupo.

Idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos submetidos a cirurgia ortopédica, a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semi-vida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave.

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça - Não foram realizados estudos farmacocinéticos prospectivos relativos à raça. No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Compromisso hepático - A farmacocinética do fondaparinux não foi avaliada no compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade na reprodução devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injectáveis.

Ácido clorídrico

Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, fondaparinux não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Quixidar está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias com um sistema de segurança automático amarelo. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspeccionadas visualmente antes da administração para detectar partículas em suspensão e / ou descoloração.

Instruções para auto administração estão mencionadas no folheto informativo.

O sistema de protecção da agulha da seringa pré-cheia de Quixidar foi equipado com um sistema automático de segurança para proteger de picadas acidentais posteriores à administração.

Qualquer produto não usado ou material desperdiçado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/005-008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Março de 2002

Data da última renovação: 21 de Março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml solução injectável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 2,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s): contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

A solução é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fractura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal (ver secção 5.1).

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos que se julga poderem ter um elevado risco para DTV e que encontram imobilizados devido a doença aguda tal como insuficiência cardíaca e/ou infecções respiratórias agudas, e/ou infecções agudas ou doença inflamatória.

Tratamento da angina instável ou enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/NSTEMI) em doentes para os quais uma intervenção urgente (<120 min) invasiva (ICP) não está indicada (ver secção 4.4 e 5.1).

Tratamento do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) em doentes tratados com trombolíticos ou aqueles que inicialmente não irão receber outra forma de tratamento de reperfusão.

4.2 Posologia e modo de administração

Doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica ou abdominal

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária, no pós-operatório, por via subcutânea.

A dose inicial deve ser administrada 6 horas após a cirurgia, logo que a hemostase tenha sido estabelecida.

O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído,

normalmente até o doente ter alta, pelo menos 5 a 9 dias após cirurgia. A experiência demonstra que o risco de tromboembolismo venoso subsiste para além de 9 dias após a cirurgia, nos doentes submetidos a cirurgia por fractura da anca. Nestes doentes deve ser considerado o uso de profilaxia prolongada com fondaparinux por mais 24 dias (ver secção 5.1).

Doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas com base na avaliação de risco individual

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária administrada por via subcutânea. A duração do tratamento de 6-14 dias foi clinicamente estudada em doentes não cirúrgicos (ver secção 5.1).

Tratamento da angina instável /enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/NSTEMI)

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária administrada por via subcutânea. O tratamento deve ser iniciado logo que possível após o diagnóstico e continuado até um máximo de 8 dias ou até alta hospitalar, se ocorrer mais cedo.

No caso de um doente ir ser submetido a uma intervenção coronária percutânea (ICP), deverá ser administrada heparina não fraccionada (HNF) de acordo com a prática local durante a ICP, tendo em conta o risco potencial do doente para hemorragia, incluindo o tempo decorrido desde a última dose de fondaparinux (ver secção 4.4). A altura adequada para recomeçar a administração por via subcutânea de fondaparinux após a remoção da bainha de segurança deve ser determinada com base na avaliação clínica. No ensaio clínico principal para AI/NSTEMI, o tratamento com fondaparinux não foi reiniciado antes de decorridas 2 horas após a remoção da bainha de segurança.

Tratamento do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI)

A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária. A primeira dose de fondaparinux é administrada por via intravenosa e as doses subsequentes são administradas por injeção por via subcutânea. O tratamento deve ser iniciado logo que possível após o diagnóstico e continuado até um máximo de 8 dias ou até alta hospitalar, se ocorrer mais cedo.

No caso de um doente ir ser submetido a ICP não-primária, deverá ser administrada heparina não fraccionada (HNF) de acordo com a prática local, a nível local durante a ICP, tendo em conta o risco potencial do doente para hemorragia, incluindo o tempo decorrido desde a última dose de fondaparinux (ver secção 4.4). A altura adequada para recomeçar a administração por via subcutânea de fondaparinux após a remoção da bainha de segurança deve ser determinada com base na avaliação clínica. No ensaio clínico pivot para STEMI, o tratamento com fondaparinux não foi reiniciado antes de decorridas 3 horas após a remoção da bainha de segurança.

Em doentes com STEMI ou AI/NSTEMI que irão ser sujeitos a cirurgia de *bypass* aorto-coronário (CABG), fondaparinux, quando possível, não deve ser administrado nas 24 horas anteriores à cirurgia e pode ser reiniciado 48 horas após-cirurgia.

Grupos especiais

Prevenção de DTV após Cirurgia

Em doentes sujeitos a cirurgia e com idade ≥ 75 anos e / ou peso corporal < 50 kg e/ou com compromisso renal com depuração da creatinina entre 20 a 50 ml/minuto, o tempo de administração da primeira injeção de fondaparinux requer uma adesão estrita por parte do doente.

A primeira administração de fondaparinux deve ser feita 6 horas após o último ponto cirúrgico. A injeção não deve ser administrada até que a hemostase tenha sido estabelecida (ver secção 4.4).

Compromisso renal

- *Profilaxia de DTV* - Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com depuração da creatinina < 20 ml/min. (ver secção 4.3). Em doentes com depuração da creatinina entre 20 e 50 ml/min, a dose deve ser reduzida para 1,5 mg, uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.2). Não

é necessária redução da dosagem nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina >50 ml/min).

- *Tratamento de AI/NSTEMI e STEMI* – fondaparinux não deve ser administrado em doentes com depuração de creatinina < 20 ml/min (ver secção 4.3). Não é necessária a redução da dose nos doentes com depuração de creatinina > 20 ml/min.

Compromisso hepático - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com compromisso hepático grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.4).

Crianças - Não é recomendada a utilização de fondaparinux em crianças com menos de 17 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

- *Administração por via subcutânea*
Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado. Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.
- *Administração por via intravenosa (apenas para a primeira dose em doentes com STEMI)*
A administração por via intravenosa deve ser efectuada através de uma linha intravenosa já existente quer directamente quer usando um pequeno volume (25 ou 50 ml) de um minibag salino a 0,9%. Para evitar a perda do fármaco durante a utilização da seringa pré-cheia, a bolha de ar existente na seringa não deve ser expelida antes da administração. O tubo intravenoso deve ser bem enxaguado com a solução salina após a administração para garantir que todo o fármaco foi administrado. Se administrado por meio de um *minibag*, a perfusão deve ser efectuada durante mais 1 a 2 minutos.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contra-indicações

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- hemorragia activa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- compromisso renal grave definido pela depuração da creatinina <20 ml/min.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux não pode ser administrado por via intramuscular.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas < 50000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal activa e hemorragia intracraniana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Na profilaxia da DTV, os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Quando for necessária terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K, estes devem ser administrados de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos

antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

No tratamento da AI/NSTEMI e STEMI, fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos que possam aumentar o risco de hemorragia (tal como inibidores GPIIb/IIIa ou trombolíticos).

ICP e risco de desenvolver trombos no cateter

Em doentes STEMI que irão ser sujeitos a uma ICP primária, a utilização de fondaparinux antes ou durante a ICP não é recomendada. Igualmente, em doentes com AI/NSTEMI com condições de risco de vida que necessitem de revascularização urgente, a utilização de fondaparinux antes e durante a ICP não é recomendada. Estes são os doentes com angina de peito refractária ou recorrente associada a desvios ST dinâmicos, insuficiência cardíaca, arritmias com risco de vida ou instabilidade hemodinâmica.

Nos doentes com AI/NSTEMI e STEMI que irão ser sujeitos a uma ICP não-primária, a utilização de fondaparinux como único anticoagulante durante a ICP não é recomendada, assim a HNF deve ser administrada de acordo com a prática local (ver secção 4.2).

Existe informação limitada sobre a utilização de HNF durante a ICP não-primária em doentes a administrar fondaparinux (ver secção 5.1). Nestes doentes que foram sujeitos a uma ICP não-primária 6-24 horas após a última dose de fondaparinux, a dose média de HNF foi de 8000 UI e a incidência de hemorragia grave foi de 2% (2/98). Nos doentes que foram sujeitos a ICP não-primária <6 horas após a última dose de fondaparinux, a dose média de HNF foi 5000 UI e a incidência de hemorragia grave foi 4,1% (2/49).

Os ensaios clínicos têm demonstrado um baixo risco mas aumentado de desenvolver trombos no cateter nos doentes tratados com fondaparinux como anticoagulante durante a ICP, comparativamente com o controlo. A incidência na ICP não-primária e na AI/NSTEMI foi de 1,0% vs 0,3% (fondaparinux vs. enoxaparina) e na ICP primária nos STEMI foi de 1,2% vs 0% (fondaparinux vs. controlo).

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica, hematomas epidurais ou espinais que podem originar paralisias persistentes ou permanentes não podem ser excluídos com a utilização simultânea de fondaparinux e anestesia raquidiana/epidural ou com a realização de punções lombares. O risco destas situações raras pode aumentar com a utilização pós-operatória de cateteres epidurais ou o uso concomitante de outros medicamentos que interfiram com a hemostase.

Idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux (ver secção 5.2). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal:

Doentes com peso corporal <50 kg têm um risco hemorrágico aumentado. A eliminação do fondaparinux diminui com o peso do doente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Fondaparinux é maioritariamente excretado por via renal.

- *Profilaxia do DTV*- Doentes com depuração da creatinina <50 ml/min apresentam risco

acrescido de hemorragia e DTV e devem ser tratados com precaução (ver secção 4.2, 4.3 e 5.2). Existe informação clínica limitada para doentes com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min.

- *Tratamento da AI/NSTEMI e STEMI* - Para o tratamento da AI/NSTEMI e STEMI, existe informação clínica limitada disponível sobre o uso de fondaparinux 2,5mg em dose única diária em doentes com depuração de creatinina entre 20 e 30 ml/min. Assim o médico deverá determinar se o benefício do tratamento supera o risco (ver secção 4.2 e 4.3).

Compromisso hepático grave

Não é necessário realizar ajuste de dose de fondaparinux. Contudo, a utilização de fondaparinux deve ser ponderada em virtude do risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de factores de coagulação em doentes com compromisso hepático grave. (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina

Fondaparinux não se liga ao factor plaquetário 4 e não reage cruzadamente com o soro de doentes com Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)-tipo II. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH-tipo II.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias. (ver secção 4.4).

Os anticoagulantes orais (varfarina), antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico), AINEs (piroxicam) e digoxina não interagem com a farmacocinética de fondaparinux. A dose de f fondaparinux (10 mg) nos estudos de interacção foi superior à dose recomendada na presente indicação. Fondaparinux não influencia o INR da varfarina nem o tempo de hemorragia sob tratamento com ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

Terapêutica de continuação com outro fármaco anticoagulante

Se o tratamento de *continuação* for iniciado com heparina ou HBPM, a primeira injeção deve, de uma forma geral, ser administrada um dia após a última injeção de fondaparinux.

Se for necessário tratamento de seguimento com antagonistas da vitamina K, o tratamento com fondaparinux deve ser continuado até que se atinja o valor de INR pretendido.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de fondaparinux em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser prescrito a grávidas excepto se claramente necessário.

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de fondaparinux 2,5 mg foi avaliada em:

- 3595 doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias
- 327 doentes sujeitos a cirurgia da fractura da anca tratados durante 3 semanas após uma profilaxia inicial de 1 semana
- 1407 doentes sujeitos a cirurgia abdominal tratados até 9 dias
- 425 doentes não cirúrgicos que estão em risco de complicações tromboembólicas tratados até 14 dias
- 10057 doentes sujeitos a tratamento de síndromas coronários agudos AI ou NSTEMI
- 6036 doentes sujeitos a tratamento de síndromas coronários agudos STEMI.

Na profilaxia de DTV, as reacções adversas notificadas pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionadas com fondaparinux, são apresentadas dentro de cada grupo de frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros $\leq 1/10.000$) e em função do sistema de órgãos, por ordem decrescente de gravidade; estas reacções adversas devem ser interpretadas dentro dum contexto cirúrgico e médico.

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	Efeitos indesejáveis em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores e/ou cirurgia abdominal	Efeitos indesejáveis em doentes não cirúrgicos
<i>Infecções e infestações</i>	<i>Raros:</i> infecção no local da ferida no pós-operatório	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Frequentes:</i> hemorragia no pós-operatório, anemia <i>Pouco frequentes:</i> hemorragia (epistaxe, gastrintestinal, haemoptose, hematúria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, alteração das plaquetas, alteração da coagulação	<i>Frequentes:</i> hemorragia (hematoma, hematúria, haemoptose, hemorragia gengival) <i>Pouco frequentes:</i> anemia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	<i>Raros:</i> reacções alérgicas	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<i>Raros:</i> hipocaliemia	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<i>Raros:</i> ansiedade, sonolência, vertigens, tonturas, cefaleias, confusão	
<i>Vasculopatias</i>	<i>Raros:</i> hipotensão	
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	<i>Raros:</i> dispneia, tosse	<i>Pouco frequentes:</i> dispneia
<i>Doenças gastrintestinais</i>	<i>Pouco frequentes:</i> náuseas, vómitos <i>Raros:</i> dor abdominal, dispepsia, gastrite, obstipação, diarreia	
<i>Afecções hepatobiliares</i>	<i>Pouco frequentes:</i> aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática <i>Raros:</i> bilirrubinemia	
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>	<i>Pouco frequentes:</i> erupções cutâneas, prurido	<i>Pouco frequentes:</i> erupções cutâneas, prurido

<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<i>Pouco frequentes:</i> edema, edema periférico, febre, secreção no local da ferida <i>Raros:</i> dor no peito, fadiga, rubor facial, dor na perna, edema genital, rubor, síncope	<i>Pouco frequentes:</i> dor no peito
---	---	---------------------------------------

Noutros estudos ou na experiência pós-comercialização foram notificados casos pouco frequentes de hemorragias intracranianas / intracerebrais e retroperitoneais.

O perfil de acontecimentos adversos notificado no programa dos síndromas coronários agudos é consistente com as reacções adversas do medicamento identificadas para a profilaxia da DTV.

A hemorragia foi um acontecimento adverso frequente notificado nos doentes com AI/NSTEMI e STEMI. A incidência de hemorragia grave associada foi 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) até e incluindo o Dia 9 no estudo de Fase III de AI/NSTEMI, e a incidência de hemorragia grave associada pelo critério modificado de Trombólise no Enfarte do Miocárdio (TIMI) foi 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (controlo [HNF/placebo]) até e incluindo o Dia 9 no estudo de Fase III de STEMI.

No estudo de Fase III de AI/NSTEMI os acontecimentos adversos não hemorrágicos mais frequentes (notificados em pelo menos 1% dos indivíduos com fondaparinux) foram dor de cabeça, dor no peito e fibrilhação auricular.

No estudo de Fase III nos doentes com STEMI, os acontecimentos adversos mais frequentes notificados não hemorrágicos (notificados em pelo menos 1% dos indivíduos com fondaparinux) foram fibrilhação auricular, pirexia, dor no peito, dor de cabeça, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensão.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia. Não se conhece um antídoto para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Factor X (Xa). A actividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição selectiva do Factor Xa, mediada pela antitrombina III (ATIII). Ao ligar-se selectivamente à ATIII, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Factor Xa pela ATIII. A neutralização do Factor Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. Fondaparinux não inactiva a trombina (Factor II activado) e não tem efeito nas plaquetas.

Na dose de 2,5 mg, fondaparinux não afecta os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de activação da tromboplastina parcial (APTT), tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR), nem a actividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia.

Fondaparinux não produz reacções cruzadas em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Ensaios Clínicos

Prevenção da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias

O programa clínico de fondaparinux foi desenhado para demonstrar a eficácia de fondaparinux na profilaxia da doença tromboembólica venosa (DTV), i.e., trombose venosa profunda proximal e distal (TVP) e embolismo pulmonar (EP) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fractura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca. Mais de 8000 doentes (fractura da anca - 1711, artroplastia da anca - 5829, grande cirurgia do joelho - 1367) foram estudados em ensaios clínicos controlados de Fase II e III. Fondaparinux 2,5 mg numa administração diária iniciada 6-8 horas após a operação, foi comparado com enoxaparina 40 mg numa administração diária iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou duas administrações diárias de 30 mg iniciadas 12-24 horas após a cirurgia.

Na análise agrupada destes estudos, o esquema terapêutico recomendado de fondaparinux versus enoxaparina foi associado com uma diminuição significativa (54% - 95% IC, 44%; 63%) na taxa de DTV avaliada até ao dia 11 após cirurgia, independentemente do tipo de cirurgia efectuado. A maioria dos parâmetros de avaliação foram diagnosticados através de uma venografia pré-agendada e consistiram principalmente na TVP distal, mas a incidência da TVP proximal foi também significativamente reduzida. A incidência de DTV sintomática, incluindo EP não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento.

Nos estudos versus enoxaparina 40 mg numa administração diária iniciada 12 horas antes da cirurgia, foi observada hemorragia grave em 2,8% dos doentes com fondaparinux tratados com a dose recomendada, comparada com 2,6% com enoxaparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia da fractura da anca tratados até 24 dias após profilaxia inicial de 1 semana

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 737 doentes foram aleatorizados para serem tratados com fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária durante 7 +/- 1 dia após cirurgia da fractura da anca. No final deste período, 656 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária ou placebo, por um período adicional de 21 +/- 2 dias. Fondaparinux originou uma redução muito significativa na taxa global de tromboembolismo venoso comparativamente ao placebo [3 doentes (1,4%) versus 77 (35%), respectivamente]. A maioria (70/80) dos eventos de tromboembolismo venoso registados foi detectada através de venografia em casos não sintomáticos de TVP. Fondaparinux também originou uma diminuição profunda na taxa de tromboembolismo venoso sintomática (TVP e/ou EP) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) doentes, respectivamente], incluindo dois casos fatais de EP referidos no grupo placebo. Ocorreram hemorragias graves, todas no local cirúrgico e não fatais, em 8 doentes (2,4%) tratados com fondaparinux 2,5 mg comparativamente a 2 (0,6%) com placebo.

Profilaxia da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia abdominal que se julga poderem ter um elevado risco de complicações tromboembólicas, tais como doentes sujeitos a cirurgia oncológica abdominal

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 2927 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg uma vez por dia ou 5000 UI de dalteparina uma vez por dia, com uma administração de 2500 UI no pré-operatório e a primeira administração de 2500 UI no pós-operatório, durante 7 ± 2 dias. Os principais tipos de cirurgia foram cólon/rectal, gástrica, hepática, colecistectomia ou outra biliar. 69%

dos doentes foram submetidos à cirurgia por cancro. Os doentes submetidos a cirurgia urológica (diferente do rim) ou ginecológica, laparoscopia ou cirurgia vascular não foram incluídos no ensaio clínico.

Neste ensaio clínico, a incidência total de DTV foi de 4,6% (47/1027) com fondaparinux, versus 6,1% (62/1021) com dalteparina: redução da taxa de probabilidade [IC 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. A diferença nos índices totais de DTV entre os grupos em tratamento, que não foi estatisticamente significativa, foi principalmente devida a uma redução de TVP distal assintomática. A incidência de TVP sintomática foi semelhante entre os grupos em tratamento: 6 doentes (0,4%) no grupo de fondaparinux vs 5 doentes (0,3%) no grupo de dalteparina. No grande subgrupo dos doentes sujeitos a cirurgia oncológica (69% da população dos doentes), o índice de DTV foi de 4,7% no grupo de fondaparinux, versus 7,7% no grupo de dalteparina.

Foram observadas grandes hemorragias em 3,4% dos doentes no grupo de fondaparinux e em 2,4% dos do grupo de dalteparina.

Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes não cirúrgicos com risco potencialmente elevado para complicações tromboembólicas devido a mobilidade restrita durante doença aguda

Num ensaio clínico em dupla ocultação, 839 doentes foram aleatorizados para serem tratados com fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia ou com placebo durante 6 a 14 dias. Este estudo incluiu doentes não cirúrgicos com doença aguda, com idade ≥ 60 anos, que necessitavam de repouso absoluto pelo menos durante 4 dias, e doentes hospitalizados com falência cardíaca congestiva classes NYHA III/IV e/ou doença respiratória aguda e/ou infecção aguda ou doença inflamatória. Fondaparinux reduziu significativamente a taxa global de DTV quando comparado com o placebo [18 doentes (5,6%) vs 34 doentes (10,5%), respectivamente]. A maioria dos eventos TVP distal foi assintomática.

Fondaparinux também reduziu significativamente a taxa do EP fatal [0 doentes (0,0%) vs 5 doentes (1,2%), respectivamente]. Foram observadas grandes hemorragias em 1 doente (0,2%) de cada grupo.

Tratamento da angina instável ou enfarte de miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/NSTEMI)

O OASIS 5 foi um estudo de dupla ocultação, aleatorizado, de não-inferioridade com 2,5 mg de fondaparinux por via subcutânea em dose única diária versus 1 mg/kg de enoxaparina por via subcutânea, duas vezes por dia, realizado em aproximadamente 20000 doentes com AI/NSTEMI. Todos os doentes receberam tratamento médico padrão para a AI/NSTEMI, com 34% dos doentes sujeitos a ICP e 9% sujeitos a CABG. A duração média do tratamento foi de 5,5 dias no grupo do fondaparinux e 5,2 dias no grupo da enoxaparina. Caso fosse realizada a ICP, os doentes recebiam fondaparinux por via intravenosa (doentes fondaparinux) ou HNF por via intravenosa com ajuste por peso (doentes enoxaparina) como terapêutica adjuvante, dependendo da altura desde a última dose por via subcutânea e da utilização planeada do inibidor da GP IIb/IIIa. A idade média dos doentes foi 67 anos, e aproximadamente 60% tinham pelo menos 65 anos de idade. Aproximadamente 40% e 17% dos doentes tinham compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min) ou moderado (depuração de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min), respectivamente.

Os indicadores primários definidos compostos por morte, enfarte do miocárdio (EM) e isquémia refractária (IR) dentro dos 9 dias de randomização. Dos doentes no grupo de fondaparinux, 5,8% manifestou um efeito no Dia 9, em comparação com 5,7% para os doentes tratados com enoxaparina (taxa de risco 1,01, IC 95%, 0,90, 1,13, valor de p unilateral não-inferior = 0,003).

Cerca do Dia 30, a incidência de todas as causas de mortalidade foi significativamente reduzida desde 3,5% na enoxaparina para 2,9% no fondaparinux (taxa de risco 0,83, IC 95%, 0,71; 0,97, $p = 0,02$). Os efeitos na incidência do EM e IR não foram estatisticamente diferentes nos grupos de tratamento com fondaparinux e enoxaparina.

No Dia 9 a incidência de hemorragia grave com fondaparinux e enoxaparina foi de 2,1% e 4,1%, respectivamente (taxa de risco 0,52, IC 95%, 0,44; 0,61, $p < 0,001$).

Os resultados de eficácia e resultados na hemorragia grave foram consistentes através dos subgrupos pré-especificados tais como idosos, doentes com compromisso renal, tipo de medicação de inibidores da agregação plaquetária concomitante (aspirina, tienopiridinas ou inibidores da GP IIb/IIIa).

No subgrupo dos doentes tratados com fondaparinux ou enoxaparina que foram submetidos a ICP, 8,8% e 8,2% dos doentes respectivamente, sofreram morte/EM/IR dentro dos 9 dias da randomização (taxa de risco 1,08, IC 95%, 0,92; 1,27). Neste subgrupo, a incidência de hemorragia grave com fondaparinux e enoxaparina no Dia 9 foi de 2,2% e 5,0% respectivamente (taxa de risco 0,43, IC 95%, 0,33; 0,57).

Tratamento do infarto de miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI)

O OASIS 6 foi um ensaio clínico com dupla ocultação, randomizado realizado para avaliar a segurança e eficácia de fondaparinux 2,5 mg em dose única diária, versus tratamento usual (placebo (47%) ou HNF (53%)) em aproximadamente 12000 doentes com STEMI. Todos os doentes receberam tratamento padrão para STEMI, incluindo ICP primária (31%), trombolíticos (45%) ou sem reperfusão (24%). Dos doentes tratados com trombolíticos, 84% foram tratados com um fármaco específico não-fibrinolítico (principalmente estreptoquinase). A duração média do tratamento foi de 6,2 dias com fondaparinux. A idade média dos doentes foi de 61 anos, e aproximadamente 40% tinha pelo menos 65 anos de idade. Aproximadamente 40% e 14% dos doentes tinha compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min) ou moderado (depuração de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min), respectivamente.

O objectivo primário foi um objectivo composto por morte e EM recorrente (re-EM) dentro dos 30 dias de randomização. A incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida desde 11,1% para o grupo controlo até 9,7% para o grupo de fondaparinux (taxa de risco 0,86, IC 95%, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). No estrato predefinido, comparando fondaparinux com o placebo (i.e. doentes tratados com fibrinolíticos não específicos (77,3%), sem reperfusão (22%), fibrinolíticos específicos (0,3%), ICP primária (0,4%)), a incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida de 14,0% para o placebo para 11,3% (taxa de risco 0,80, IC 95%, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). No estrato predefinido, comparando fondaparinux com HNF (doentes tratados com ICP primária (58,5%), fibrinolíticos específicos (13%), fibrinolíticos não específicos (2,6%) e sem reperfusão (25,9%)), os efeitos de fondaparinux e HNF na incidência de morte/re-EM no Dia 30 não foram estatisticamente diferentes: respectivamente, 8,3% vs 8,7% (taxa de risco 0,94, IC 95%, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Contudo, neste estrato, no subgrupo de população submetida a trombólise ou sem reperfusão (i.e. doentes que não irão ser sujeitos a IPC primária), a incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida de 14,3% com HNF para 11,5% com fondaparinux (taxa de risco 0,75, IC 95%, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

A incidência de todas as causas de mortalidade no Dia 30 foi também significativamente reduzida de 8,9% para o grupo controlo para 7,8% no grupo de fondaparinux (taxa de risco 0,87, IC 95%, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). A diferença na mortalidade foi estatisticamente significativa no estrato 1 (comparador placebo) mas não no estrato 2 (comparador HNF). Os benefícios na mortalidade demonstrados para fondaparinux mantiveram-se até ao fim do seguimento no Dia 180.

Nos doentes revascularizados com um trombolítico, fondaparinux reduziu significativamente a incidência de morte/re-EM no Dia 30 desde 13,6% no grupo controlo para 10,9% (taxa de risco 0,79, IC 95%, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). Entre os doentes inicialmente não sujeitos a reperfusão, a incidência de morte/re-EM no Dia 30 foi significativamente reduzida de 15% no grupo controlo para 12,1% no grupo de fondaparinux (taxa de risco 0,79, IC 95%, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). Nos doentes tratados com ICP primária, a incidência de morte/re-EM no Dia 30 não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos: [6,0% no grupo do fondaparinux vs 4,8% no grupo controlo (taxa de risco 1,26, IC 95%, 0,96, 1,66)].

No Dia 9, 1,1% dos doentes tratados com fondaparinux e 1,4% dos doentes controlo manifestaram hemorragia severa. Nos doentes que administraram um trombolítico, ocorreu hemorragia grave em

1,3% dos doentes fondaparinux e em 2,0% dos controlos. Nos doentes que inicialmente não foram sujeitos a reperfusão, a incidência de hemorragia grave foi de 1,2% para fondaparinux vs 1,5% para os controlos. Dos doentes submetidos a ICP primária, a incidência de hemorragia grave foi de 1,0% para fondaparinux e 0,4% para os controlos.

Os resultados de eficácia e os resultados para hemorragia grave foram consistentes através dos subgrupos pré-especificados tais como os idosos, doentes com compromisso renal, tipo de inibidores de agregação plaquetária concomitantes (aspirina, tienopiridinas).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária, o estado estacionário dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) estimados no estado estacionário, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fractura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado estacionário são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o factor 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da ATIII, não se espera interacção com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Metabolismo

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos activos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Excreção/Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais

Crianças - Fondaparinux não foi investigado neste grupo.

Idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos submetidos a

cirurgia ortopédica, a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderada (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semi-vida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave.

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça - Não foram realizados estudos farmacocinéticos prospectivos relativos à raça.

No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Compromisso hepático - A farmacocinética do fondaparinux não foi avaliada no compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade na reprodução devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis.
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, fondaparinux não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Se o fondaparinux sódico for adicionado a um minibag salino 0,9% a perfusão deve ser preferencialmente administrada imediatamente, mas pode ser armazenado à temperatura ambiente até 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Quixidar está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias com um sistema de segurança automático azul. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica. A administração por via intravenosa deve ser realizada através de uma linha intravenosa existente, quer directamente ou utilizando um pequeno volume (25 ou 50ml) de um minibag salino 0,9%. As soluções parentéricas devem ser inspeccionadas visualmente antes da administração para detectar partículas em suspensão e / ou descoloração.

As instruções para auto-administração por injeção por via subcutânea estão incluídas no folheto informativo.

O sistema de protecção da agulha da seringa pré-cheia de Quixidar foi equipado com um sistema automático de segurança para proteger de picadas acidentais posteriores à administração.

Qualquer produto não usado ou material desperdiçado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Março de 2002

Data da última renovação: 21 Março 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quixidar 5 mg/0,4 ml solução injectável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 5 mg de fondaparinux sódico em 0,4 ml de solução injectável.

Excipiente(s): contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

A solução é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da Trombose Venosa Profunda (TVP) aguda e tratamento de Embolia Pulmonar (EP) aguda, excepto em doentes hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de fondaparinux é de 7,5 mg (para doentes com peso corporal ≥ 50 , ≤ 100 kg) uma vez por dia administrada por via subcutânea. Para doentes com peso corporal < 50 kg, a dose recomendada é de 5 mg. Para doentes com peso corporal > 100 kg, a dose recomendada é de 10 mg.

O tratamento deve ser mantido pelo menos durante 5 dias e até anticoagulantes orais adequados sejam estabelecidos (Ratio Internacional Normalizado de 2 a 3). A administração concomitante de anticoagulantes orais deverá ser iniciada o mais depressa possível e é normalmente iniciada até 72 horas. A duração média de tratamento nos ensaios clínicos foi de 7 dias e a experiência clínica para além de 10 dias é limitada.

Grupos especiais:

Idosos - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com idade ≥ 75 anos deve-se utilizar fondaparinux com precaução uma vez que a função renal diminui com a idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.4).

Não existe experiência em doentes do subgrupo com peso corporal elevado (> 100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Neste subgrupo, após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.4).

Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da

creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.3).

Compromisso hepático - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com compromisso hepático grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.4).

Crianças - Não é recomendada a utilização de fondaparinux em crianças com menos de 17 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado.

Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contra-indicações

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- hemorragia activa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

A experiência na utilização de fondaparinux no tratamento de doentes hemodinamicamente instáveis é limitada e não existe experiência em doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50 000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal activa e hemorragia intracranéica recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Tal como outros anticoagulantes, fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia (< 3 dias) e tenha sido estabelecida apenas uma única vez hemostase cirúrgica.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Durante o tratamento da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) deve ser administrada terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes a administrar tratamento para Doença Tromboembólica Venosa (DTV), em vez de profilaxia, não deve ser utilizada anestesia raquidiana/epidural em caso de procedimentos cirúrgicos.

Idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux. (ver secção 5.2). Verificaram-se incidentes de hemorragia em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV ou EP e com idade <65 anos, 65-75 e >75 anos de 3,0%, 4,5% e 6,5% respectivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,5%, 3,6% e 8,3% respectivamente, enquanto que a incidência em doentes tratados com o regime posológico recomendado de HNF no tratamento de EP foi de 5,5%, 6,6% e 7,4%, respectivamente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

A experiência clínica em doentes com peso corporal <50 kg é limitada. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução na dose diária de 5 mg nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

O risco de hemorragia aumenta com o aumento do compromisso renal. Fondaparinux é conhecido por ser excretado maioritariamente pelo rim. A incidência de episódios hemorrágicos em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV e EP com função renal normal, insuficiência renal ligeira, moderada ou grave foi de 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) respectivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) respectivamente, e em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de EP com heparina não fraccionada foi de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contra-indicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e deverá ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). A duração do tratamento não deverá exceder o avaliado durante os ensaios clínicos (média 7 dias) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Não existe experiência no subgrupo de doentes com peso corporal elevado (>100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.2).

Compromisso hepático grave

A utilização de fondaparinux deve ser feita com precaução dado o risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de factores de coagulação em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina

Fondaparinux não se liga ao factor plaquetário 4 e não produz reacções cruzadas com soro de doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) tipo II. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH tipo II.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos efectuados com fondaparinux, os anticoagulantes orais (varfarina) não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux; nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou a monitorização da actividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Inibidores da agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico), AINE's (piroxicam) e digoxina não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux. Nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou nem o tempo de hemorragia com tratamento de ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados disponíveis sobre exposição na gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser prescrito a grávidas excepto se claramente necessário.

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de fondaparinux foi avaliada em 2 517 doentes tratados para o trombo-embolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias. As reacções adversas mais comuns foram as complicações hemorrágicas (ver secção 4.4).

As reacções adversas notificadas pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionadas com fondaparinux, são apresentadas dentro de cada grupo de frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros $\leq 1/10.000$) e em função do sistema de órgãos, por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	Efeitos indesejáveis em doentes tratados para DTV¹
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Frequentes:</i> hemorragia (gastrintestinal, hematúria, hematoma, epistaxis, haemoptisis, hemorragia útero-vaginal, hemartrose, ocular, púrpura, equimoses) <i>Pouco frequentes:</i> anemia, trombocitopenia <i>Raros:</i> outras hemorragias (hepática, retroperitoneal, intracraniana/intracerebral), trombocitose.
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	<i>Raros:</i> reacções alérgicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<i>Raros:</i> aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ²
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<i>Pouco frequentes:</i> cefaleias <i>Raros:</i> tonturas
<i>Doenças gastrintestinais</i>	<i>Pouco frequentes:</i> náuseas e vómitos
<i>Afecções hepatobiliares</i>	<i>Pouco frequentes:</i> alteração da função hepática
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>	<i>Raros:</i> erupções cutâneas eritematosas
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<i>Pouco frequentes:</i> dor e edema <i>Raros:</i> reacção no local da injeção

(1) casos isolados de efeitos adversos não foram considerados excepto os medicamento relevantes.

(2) Nnp significa nitrogénio-não-proteico tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc..

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia. Não existe antídoto conhecido para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.

Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Factor X (Xa). A actividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição selectiva do Factor Xa, mediada pela antitrombina III (antitrombina). Ao ligar-se selectivamente à antitrombina, o fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Factor Xa pela antitrombina. A neutralização do Factor Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O Fondaparinux não inactiva a trombina (Factor II activado) e não tem efeito nas plaquetas.

Nas doses utilizadas no tratamento, fondaparinux não afecta, numa amplitude clinicamente relevante, os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de activação da tromboplastina parcial (APTT), tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR), nem a actividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. A doses superiores alterações moderadas na APTT podem ocorrer. Nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou significativamente a actividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Fondaparinux não produz reacções cruzadas em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Ensaio Clínicos

O programa clínico de fondaparinux para tratamento de Tromboembolismo Venoso foi elaborado para demonstrar a eficácia de fondaparinux no tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Mais de 4874 doentes foram seguidos em estudos de fase II e fase III de ensaios clínicos.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda

Num ensaio clínico randomizado, em dupla ocultação, em doentes com diagnóstico confirmado de Trombose Venosa Profunda (TVP) sintomática aguda comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com enoxaparina sódica 1 mg/kg SC duas vezes ao dia. Um total de 2192 doentes foi tratado; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 26 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90 ±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à enoxaparina (taxas de DTV de 3,9% e 4,1% respectivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,1% dos doentes, comparando com os 1,2% dos tratados com enoxaparina.

Tratamento de Embolia Pulmonar

Um ensaio clínico randomizado, aberto, foi realizado em doentes com EP aguda sintomática. O diagnóstico foi confirmado com testes objectivos (cintigrafia pulmonar, angiografia pulmonar ou TAC espiral). Foram excluídos os doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise. Os doentes randomizados poderão ter sido tratados previamente com HNF durante a fase de inclusão, mas doentes tratados durante mais de 24 horas com doses terapêuticas de anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram excluídos. Comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal > 50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com heparina não fraccionada IV bólus (5 000 U.I.) seguida de perfusão ajustada para manter um valor controlo de APTT de 1.5-2.5. Um total de 2 184 doentes foram tratados; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 22 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um

INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à heparina não fraccionada (taxas de DTV de 3,8% e 5,0% respectivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,3% dos doentes, comparando com os 1,1% dos tratados com heparina não fraccionada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do fondaparinux sódico deriva das concentrações plasmáticas quantificadas através da actividade do factor anti-Xa. Apenas fondaparinux pode ser utilizado para calibrar o ensaio anti-Xa (os parâmetros internacionais de heparina ou HBPM não são adequados para este fim). Como consequência a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas (mg).

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) estimados no estado de equilíbrio, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fractura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado de equilíbrio são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

No tratamento de TVP e EP os doentes tratados com fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg inclusive) e 10 mg (peso corporal >100 kg) uma vez por ida, o ajuste posológico ao peso corporal promove exposição similar em todas as categorias de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado de equilíbrio nos doentes com DTV tratados com regime de dose diária são: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Os percentis associados de 5 e 95 são, respectivamente, 0,97 e 1,92 para C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o factor 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da antitrombina, não se espera interacção com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Metabolismo

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos activos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Excreção/Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais:

Crianças- Fondaparinux não foi investigado neste grupo.

Idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos, submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), e submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semi-vida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça: não foram realizados estudos farmacocinéticos prospectivos relativos à raça.

No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Compromisso hepático - A farmacocinética do fondaparinux não foi avaliada no compromisso hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade na reprodução devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injectáveis.

Ácido clorídrico

Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Quixidar 5 mg/0,4 ml está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias com um sistema de segurança automático cor-de-laranja. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspeccionadas visualmente antes da administração para detectar partículas em suspensão e / ou descoloração.

Instruções para auto administração estão mencionadas no folheto informativo.

As seringas pré-cheias com Quixidar foram desenhadas com um sistema de protecção de seringa automática para evitar injeções acidentais posteriores à administração.

Qualquer produto não usado ou material desperdiçado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Este medicamento destina-se apenas para administração única.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Março de 2002

Data da última renovação: 21 de Março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml solução injectável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 7,5 mg de fondaparinux sódico em 0,6 ml de solução injectável.

Excipiente(s): contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

A solução é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da Trombose Venosa Profunda (TVP) aguda e tratamento de Embolia Pulmonar aguda, excepto em doentes hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de fondaparinux é de 7,5 mg (para doentes com peso corporal ≥ 50 , ≤ 100 kg) uma vez por dia administrada por via subcutânea. Para doentes com peso corporal < 50 kg, a dose recomendada é de 5 mg. Para doentes com peso corporal > 100 kg, a dose recomendada é de 10 mg.

O tratamento deve ser mantido pelo menos durante 5 dias e até anticoagulantes orais adequados sejam estabelecidos (Ratio Internacional Normalizado de 2 a 3). A administração concomitante de anticoagulantes orais deverá ser iniciada o mais depressa possível e é normalmente iniciada até 72 horas. A duração média de tratamento nos ensaios clínicos foi de 7 dias e a experiência clínica para além de 10 dias é limitada.

Grupos especiais:

Idosos - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com idade ≥ 75 anos deve-se utilizar fondaparinux com precaução uma vez que a função renal diminui com a idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.4).

Não existe experiência em doentes do subgrupo com peso corporal elevado (> 100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Neste subgrupo, após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.4).

Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da

creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.3).

Compromisso hepático - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com compromisso hepático grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.4).

Crianças - Não é recomendada a utilização de fondaparinux em crianças com menos de 17 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado.

Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contra-indicações

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- hemorragia activa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

A experiência na utilização de fondaparinux no tratamento de doentes hemodinamicamente instáveis é limitada e não existe experiência em doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50 000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal activa e hemorragia intracranéana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Tal como outros anticoagulantes, fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia (< 3 dias) e tenha sido estabelecida apenas uma única vez hemostase cirúrgica.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Durante o tratamento da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) deve ser administrada terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes a administrar tratamento para Doença Tromboembólica Venosa (DTV), em vez de profilaxia, não deve ser utilizada anestesia raquidiana/epidural em caso de procedimentos cirúrgicos.

Idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux. (ver secção 5.2). Verificaram-se incidentes de hemorragia em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV ou EP e com idade <65 anos, 65-75 e >75 anos de 3,0%, 4,5% e 6,5% respectivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,5%, 3,6% e 8,3% respectivamente, enquanto que a incidência em doentes tratados com o regime posológico recomendado de HNF no tratamento de EP foi de 5,5%, 6,6% e 7,4%, respectivamente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

A experiência clínica em doentes com peso corporal <50 kg é limitada. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução na dose diária de 5 mg nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

O risco de hemorragia aumenta com o aumento do compromisso renal. Fondaparinux é conhecido por ser excretado maioritariamente pelo rim. A incidência de episódios hemorrágicos em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV e EP com função renal normal, insuficiência renal ligeira, moderada ou grave foi de 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) respectivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) respectivamente, e em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de EP com heparina não fraccionada foi de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contra-indicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e deverá ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). A duração do tratamento não deverá exceder o avaliado durante os ensaios clínicos (média 7 dias) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Não existe experiência no subgrupo de doentes com peso corporal elevado (>100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.2).

Compromisso hepático grave

A utilização de fondaparinux deve ser feita com precaução dado o risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de factores de coagulação em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina

Fondaparinux não se liga ao factor plaquetário 4 e não produz reacções cruzadas com soro de doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) tipo II. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH tipo II.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos efectuados com fondaparinux, os anticoagulantes orais (varfarina) não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux; nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou a monitorização da actividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Inibidores da agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico), AINE's (piroxicam) e digoxina não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux. Nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou nem o tempo de hemorragia com tratamento de ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados disponíveis sobre exposição na gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser prescrito a grávidas excepto se claramente necessário.

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de fondaparinux foi avaliada em 2 517 doentes tratados para o trombo-embolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias. As reacções adversas mais comuns foram as complicações hemorrágicas (ver secção 4.4).

As reacções adversas notificadas pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionadas com fondaparinux, são apresentadas dentro de cada grupo de frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros $\leq 1/10.000$) e em função do sistema de órgãos, por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	Efeitos indesejáveis em doentes tratados para DTV¹
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Frequentes:</i> hemorragia (gastrintestinal, hematúria, hematoma, epistaxis, haemoptisis, hemorragia útero-vaginal, hemartrose, ocular, púrpura, equimoses) <i>Pouco frequentes:</i> anemia, trombocitopenia <i>Raros:</i> outras hemorragias (hepática, retroperitoneal, intracraniana/intracerebral), trombocitose.
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	<i>Raros:</i> reacções alérgicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<i>Raros:</i> aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ²
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<i>Pouco frequentes:</i> cefaleias <i>Raros:</i> tonturas
<i>Doenças gastrintestinais</i>	<i>Pouco frequentes:</i> náuseas e vómitos
<i>Afecções hepatobiliares</i>	<i>Pouco frequentes:</i> alteração da função hepática
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	<i>Raros:</i> erupções cutâneas eritematosas
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<i>Pouco frequentes:</i> dor e edema <i>Raros:</i> reacção no local da injeção

(1) casos isolados de efeitos adversos não foram considerados excepto os medicamento relevantes.

(2) Nnp significa nitrogénio-não-proteico tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc..

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia.

Não existe antídoto conhecido para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.

Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Factor X (Xa). A actividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição selectiva do Factor Xa, mediada pela antitrombina III (antitrombina). Ao ligar-se selectivamente à antitrombina, fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Factor Xa pela antitrombina. A neutralização do Factor Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. Fondaparinux não inactiva a trombina (Factor II activado) e não tem efeito nas plaquetas.

Nas doses utilizadas no tratamento, fondaparinux não afecta, numa amplitude clinicamente relevante, os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de activação da tromboplastina parcial (APTT), tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR), nem a actividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. A doses superiores alterações moderadas na APTT podem ocorrer. Nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou significativamente a actividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Fondaparinux não produz reacções cruzadas em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Ensaio Clínicos

O programa clínico de fondaparinux para tratamento de Tromboembolismo Venoso foi elaborado para demonstrar a eficácia de fondaparinux no tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Mais de 4 874 doentes foram seguidos em estudos de fase II e fase III de ensaios clínicos.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda

Num ensaio clínico randomizado, em dupla ocultação, em doentes com diagnóstico confirmado de Trombose Venosa Profunda (TVP) sintomática aguda comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com enoxaparina sódica 1 mg/kg SC duas vezes ao dia. Um total de 2 192 doentes foi tratado; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 26 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90 ±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à enoxaparina (taxas de DTV de 3,9% e 4,1% respectivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,1% dos doentes, comparando com os 1,2% dos tratados com enoxaparina.

Tratamento de Embolia Pulmonar

Um ensaio clínico randomizado, aberto, foi realizado em doentes com EP aguda sintomática. O diagnóstico foi confirmado com testes objectivos (cintigrafia pulmonar, angiografia pulmonar ou TAC espiral). Foram excluídos os doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise. Os doentes randomizados poderão ter sido tratados previamente com HNF durante a fase de inclusão, mas doentes tratados durante mais de 24 horas com doses terapêuticas de anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram excluídos. Comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal > 50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com heparina não fraccionada IV bólus (5 000 U.I.) seguida de perfusão ajustada para manter um valor controlo de APTT de 1.5-2.5. Um total de 2 184 doentes foram tratados; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 22 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um

INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à heparina não fraccionada (taxas de DTV de 3,8% e 5,0% respectivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,3% dos doentes, comparando com os 1,1% dos tratados com heparina não fraccionada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do fondaparinux sódico deriva das concentrações plasmáticas quantificadas através da actividade do factor anti-Xa. Apenas fondaparinux pode ser utilizado para calibrar o ensaio anti-Xa (os parâmetros internacionais de heparina ou HBPM não são adequados para este fim). Como consequência a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas (mg).

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) estimados no estado de equilíbrio, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)- 0,39(31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fractura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado de equilíbrio são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

No tratamento de TVP e EP os doentes tratados com fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg inclusive) e 10 mg (peso corporal >100 kg) uma vez por ida, o ajuste posológico ao peso corporal promove exposição similar em todas as categorias de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado de equilíbrio nos doentes com DTV tratados com regime de dose diária são: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Os percentis associados de 5 e 95 são, respectivamente, 0,97 e 1,92 para C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o factor 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da antitrombina, não se espera interacção com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Metabolismo

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos activos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Excreção/Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado (64-77%).

Grupos especiais:

Crianças- Fondaparinux não foi investigado neste grupo.

Idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos, submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux a 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), e submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semi-vida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça: não foram realizados estudos farmacocinéticos prospectivos relativos à raça.

No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Compromisso hepático - A farmacocinética do fondaparinux não foi avaliada no compromisso hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade na reprodução devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injectáveis.

Ácido clorídrico

Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias com um sistema de segurança automático magenta. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspeccionadas visualmente antes da administração para detectar partículas em suspensão e / ou descoloração.

Instruções para auto administração estão mencionadas no folheto informativo.

As seringas pré-cheias com Quixidar foram desenhadas com um sistema de protecção de seringa automática para evitar injeções acidentais posteriores à administração.

Qualquer produto não usado ou material desperdiçado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Este medicamento destina-se apenas para administração única.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Março de 2002

Data da última renovação: 21 de Março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quixidar 10 mg/0,8 ml solução injectável, seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 10 mg de fondaparinux sódico em 0,8 ml de solução injectável.

Excipiente(s): contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

A solução é um líquido transparente e incolor a ligeiramente amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da Trombose Venosa Profunda (TVP) aguda e tratamento de Embolia Pulmonar aguda, excepto em doentes hemodinamicamente instáveis ou doentes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de fondaparinux é de 7,5 mg (para doentes com peso corporal ≥ 50 , ≤ 100 kg) uma vez por dia administrada por via subcutânea. Para doentes com peso corporal < 50 kg, a dose recomendada é de 5 mg. Para doentes com peso corporal > 100 kg, a dose recomendada é de 10 mg.

O tratamento deve ser mantido pelo menos durante 5 dias e até anticoagulantes orais adequados sejam estabelecidos (Ratio Internacional Normalizado de 2 a 3). A administração concomitante de anticoagulantes orais deverá ser iniciada o mais depressa possível e é normalmente iniciada até 72 horas. A duração média de tratamento nos ensaios clínicos foi de 7 dias e a experiência clínica para além de 10 dias é limitada.

Grupos especiais:

Idosos - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com idade ≥ 75 anos deve-se utilizar fondaparinux com precaução uma vez que a função renal diminui com a idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal - Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.4).

Não existe experiência em doentes do subgrupo com peso corporal elevado (> 100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Neste subgrupo, após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.4).

Fondaparinux não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da

creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

Compromisso hepático - Não é necessário ajuste da dose. Em doentes com compromisso hepático grave, fondaparinux deve ser utilizado com precaução (ver secção 4.4).

Crianças - Não é recomendada a utilização de fondaparinux em crianças com menos de 17 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Fondaparinux é administrado por injeção subcutânea profunda com o doente deitado.

Os locais da injeção devem ser alternados entre as regiões antero-lateral direita e esquerda e as regiões postero-laterais da parede abdominal. Para evitar desperdício do fármaco durante a utilização, a bolha de ar existente na seringa pré-cheia não deve ser expelida antes da administração. A agulha da seringa deve ser totalmente inserida na perpendicular numa prega cutânea formada entre o polegar e o indicador; a prega cutânea deve ser mantida durante todo o tempo de administração da injeção.

Para mais instruções de utilização, manipulação e eliminação, ver a secção 6.6

4.3 Contra-indicações

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- hemorragia activa com relevância clínica
- endocardite bacteriana aguda
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fondaparinux deve ser administrado exclusivamente por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular.

A experiência na utilização de Fondaparinux no tratamento de doentes hemodinamicamente instáveis é limitada e não existe experiência em doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise.

Hemorragias

Fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes com risco aumentado de hemorragia, tais como síndromes hemorrágicas congénitos ou adquiridos (por ex.: contagem de plaquetas <50000 /mm³), doença ulcerosa gastrointestinal activa e hemorragia intracranéana recente ou logo após cirurgia oftálmica, da coluna ou cerebral e em grupos de doentes especiais como abaixo descrito.

Tal como outros anticoagulantes, fondaparinux deve ser utilizado com precaução em doentes que foram recentemente submetidos a cirurgia (< 3 dias) e tenha sido estabelecida apenas uma única vez hemostase cirúrgica.

Os fármacos que potenciem o risco hemorrágico não devem ser administrados concomitantemente com fondaparinux. Nestes estão incluídos a desirudina, fibrinolíticos, antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinóides ou Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM). Durante o tratamento da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) deve ser administrada terapêutica concomitante com antagonistas da vitamina K de acordo com a informação contida na secção 4.5. Outros medicamentos antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ou clopidogrel) e os AINE's deverão ser utilizados com precaução. Se a administração simultânea é essencial, é requerida monitorização clínica.

Anestesia Raquidiana/Epidural

Em doentes a administrar tratamento para Doença Tromboembólica Venosa (DTV), em vez de profilaxia, não deve ser utilizada anestesia raquidiana/epidural em caso de procedimentos cirúrgicos.

Idosos

A população mais idosa tem um risco hemorrágico aumentado. Dado que a função renal geralmente diminui com a idade, os doentes idosos podem apresentar uma eliminação reduzida e maior exposição do fondaparinux. (ver secção 5.2). Verificaram-se incidentes de hemorragia em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV ou EP e com idade <65 anos, 65-75 e >75 anos de 3,0%, 4,5% e 6,5% respectivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,5%, 3,6% e 8,3% respectivamente, enquanto que a incidência em doentes tratados com o regime posológico recomendado de HNF no tratamento de EP foi de 5,5%, 6,6% e 7,4%, respectivamente. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Doentes com baixo peso corporal

A experiência clínica em doentes com peso corporal <50 kg é limitada. Fondaparinux deve ser utilizado com precaução na dose diária de 5 mg nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

O risco de hemorragia aumenta com o aumento do compromisso renal. Fondaparinux é conhecido por ser excretado maioritariamente pelo rim. A incidência de episódios hemorrágicos em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de DTV e EP com função renal normal, insuficiência renal ligeira, moderada ou grave foi de 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) respectivamente. A incidência de doentes tratados com o regime posológico recomendado de enoxaparina no tratamento de DTV foi de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) respectivamente, e em doentes tratados com o regime posológico recomendado para o tratamento de EP com heparina não fraccionada foi de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contra-indicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e deverá ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). A duração do tratamento não deverá exceder o avaliado durante os ensaios clínicos (média 7 dias) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Não existe experiência no subgrupo de doentes com peso corporal elevado (>100 kg) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Após uma dose inicial de 10 mg diários, uma diminuição da dose diária para 7,5 mg pode ser considerada tendo por base o modelo farmacocinético (ver secção 4.2).

Compromisso hepático grave

A utilização de fondaparinux deve ser feita com precaução dado o risco aumentado de hemorragias devido à deficiência de factores de coagulação em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina

Fondaparinux não se liga ao factor plaquetário 4 e não produz reacções cruzadas com soro de doentes com Trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH) tipo II. A eficácia e a segurança de fondaparinux não foram formalmente estudadas em doentes com TIH tipo II.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco hemorrágico está aumentado com a utilização concomitante de fondaparinux e outros fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos efectuados com fondaparinux, os anticoagulantes orais (varfarina) não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux; nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou a monitorização da actividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Inibidores da agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico), AINE's (piroxicam) e digoxina não interagiram com a farmacocinética de fondaparinux. Nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou nem o tempo de hemorragia com tratamento de ácido acetilsalicílico ou piroxicam, nem a farmacocinética da digoxina no estado de equilíbrio.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados disponíveis sobre exposição na gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal devido à exposição limitada. Fondaparinux não deve ser prescrito a grávidas excepto se claramente necessário.

Fondaparinux é excretado através do leite em ratos, desconhecendo-se se é excretado no leite materno humano. Não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com fondaparinux. No entanto, a absorção oral do produto pela criança é improvável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de fondaparinux foi avaliada em 2 517 doentes tratados para o trombo-embolismo venoso e a quem foram administrados fondaparinux numa média de 7 dias. As reacções adversas mais comuns foram as complicações hemorrágicas (ver secção 4.4).

As reacções adversas notificadas pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionadas com fondaparinux, são apresentadas dentro de cada grupo de frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros $\leq 1/10.000$) e em função do sistema de órgãos, por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por classes de sistemas de órgãos MedDRA	Efeitos indesejáveis em doentes tratados para DTV¹
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Frequentes:</i> hemorragia (gastrintestinal, hematúria, hematoma, epistaxis, haemoptisis, hemorragia útero-vaginal, hemartrose, ocular, púrpura, equimoses) <i>Pouco frequentes:</i> anemia, trombocitopenia <i>Raros:</i> outras hemorragias (hepática, retroperitoneal, intracraniana/intracerebral), trombocitose.
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	<i>Raros:</i> reacções alérgicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	<i>Raros:</i> aumento do nitrogénio-não-proteico (Nnp) ²
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	<i>Pouco frequentes:</i> cefaleias <i>Raros:</i> tonturas
<i>Doenças gastrintestinais</i>	<i>Pouco frequentes:</i> náuseas e vómitos
<i>Afecções hepatobiliares</i>	<i>Pouco frequentes:</i> alteração da função hepática
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	<i>Raros:</i> erupções cutâneas eritematosas
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<i>Pouco frequentes:</i> dor e edema <i>Raros:</i> reacção no local da injeção

(1) casos isolados de efeitos adversos não foram considerados excepto os medicamento relevantes.

(2) Nnp significa nitrogénio-não-proteico tais como ureia, ácido úrico, aminoácidos, etc.

4.9 Sobredosagem

Doses de fondaparinux superiores às recomendadas podem conduzir a um risco aumentado de hemorragia.

Não existe antídoto conhecido para fondaparinux.

A sobredosagem associada a complicações hemorrágicas deve levar à interrupção do tratamento e identificação primária da causa. Terapêutica adequada tal como, hemostase cirúrgica, transfusões, plasma fresco ou plasmaferese deve ser equacionada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antitrombótico.

Código ATC: B01AX05.

Efeitos farmacodinâmicos

Fondaparinux é um inibidor sintético e específico do Factor X (Xa). A actividade antitrombótica do fondaparinux é o resultado da inibição selectiva do Factor Xa, mediada pela antitrombina III (antitrombina). Ao ligar-se selectivamente à antitrombina, o fondaparinux potencia (cerca de 300 vezes) a neutralização inata do Factor Xa pela antitrombina. A neutralização do Factor Xa interrompe a cascata da coagulação e inibe tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O Fondaparinux não inactiva a trombina (Factor II activado) e não tem efeito nas plaquetas.

Nas doses utilizadas no tratamento, fondaparinux não afecta, numa amplitude clinicamente relevante, os testes usuais da coagulação tais como, o tempo de activação da tromboplastina parcial (APTT), tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP) / rácio normalizado internacional (INR), nem a actividade fibrinolítica ou o tempo de hemorragia. A doses superiores alterações moderadas na APTT podem ocorrer. Nos estudos de interacção realizados com a dosagem de 10 mg, fondaparinux não influenciou significativamente a actividade anticoagulante (INR) da varfarina.

Fondaparinux não produz reacções cruzadas em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Ensaio Clínicos

O programa clínico de fondaparinux para tratamento de Tromboembolismo Venoso foi elaborado para demonstrar a eficácia de fondaparinux no tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Mais de 4 874 doentes foram seguidos em estudos de fase II e fase III de ensaios clínicos.

Tratamento da Trombose Venosa Profunda

Num ensaio clínico randomizado, em dupla ocultação, em doentes com diagnóstico confirmado de Trombose Venosa Profunda (TVP) sintomática aguda comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal ≥50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com enoxaparina sódica 1 mg/kg SC duas vezes ao dia. Um total de 2192 doentes foi tratado; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 26 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90 ±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à enoxaparina (taxas de DTV de 3,9% e 4,1% respectivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,1% dos doentes, comparando com os 1,2% dos tratados com enoxaparina.

Tratamento de Embolia Pulmonar

Um ensaio clínico randomizado, aberto, foi realizado em doentes com EP aguda sintomática. O diagnóstico foi confirmado com testes objectivos (cintigrafia pulmonar, angiografia pulmonar ou TAC espiral). Foram excluídos os doentes que necessitem de inserção de filtro na veia cava, embolectomia ou trombólise. Os doentes randomizados poderão ter sido tratados previamente com HNF durante a fase de inclusão, mas doentes tratados durante mais de 24 horas com doses terapêuticas de anticoagulantes ou com hipertensão não controlada foram excluídos. Comparou-se fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal > 50 kg, ≤100 kg) ou 10 mg (peso corporal >100 kg) SC uma vez ao dia com heparina não fraccionada IV bólus (5 000 U.I.) seguida de perfusão ajustada para manter um valor controlo de APTT de 1.5-2.5. Um total de 2 184 doentes foram tratados; em ambos os grupos os doentes foram tratados durante pelo menos 5 dias até um máximo de 22 dias (média 7 dias). Em ambos os grupos foi instaurada uma terapêutica com antagonistas da Vitamina K, normalmente num período até 72 horas após a primeira administração de fármaco em estudo e continuada por 90±7 dias, com ajustes de posologia regulares para atingir um

INR de 2-3. A avaliação primária de eficácia foi feita pelo conjunto de DTV não-fatal sintomática confirmada recorrente e DTV fatal notificada até ao dia 97. O tratamento com fondaparinux demonstrou não ser inferior à heparina não fraccionada (taxas de DTV de 3,8% e 5,0% respectivamente).

Foram observadas grandes hemorragias durante o tratamento inicial com fondaparinux em 1,3% dos doentes, comparando com os 1,1% dos tratados com heparina não fraccionada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do fondaparinux sódico deriva das concentrações plasmáticas quantificadas através da actividade do factor anti-Xa. Apenas fondaparinux pode ser utilizado para calibrar o ensaio anti-Xa (os parâmetros internacionais de heparina ou HBPM não são adequados para este fim). Como consequência a concentração de fondaparinux é expressa em miligramas (mg).

Absorção

Após administração de uma dose subcutânea, fondaparinux é completa e rapidamente absorvido (biodisponibilidade absoluta de 100%). Após uma única injeção subcutânea de 2,5 mg de fondaparinux em indivíduos jovens e saudáveis, o pico de concentração plasmática (C_{max} média = 0,34 mg/l) é obtido 2 horas após a administração. A concentração plasmática correspondente a metade do valor médio da C_{max} é atingido 25 minutos após a administração.

Numa população idosa saudável, a farmacocinética de fondaparinux é linear nas doses de 2 a 8 mg por via subcutânea. Após a administração de uma dose diária, o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é obtido entre o 3º e 4º dias com um aumento de 1,3 vezes na C_{max} e AUC.

Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) estimados no estado de equilíbrio, nos doentes sujeitos a artroplastia da anca e que receberam 2,5 mg de fondaparinux diário são: C_{max} (mg/l)-0,39 (31%), T_{max} (h)-2,8 (18%) e C_{min} (mg/l)-0,14 (56%). Em doentes com fractura da anca, associado à sua idade mais elevada, as concentrações plasmáticas de fondaparinux no estado de equilíbrio são as seguintes: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

No tratamento de TVP e EP os doentes tratados com fondaparinux 5 mg (peso corporal <50 kg), 7,5 mg (peso corporal 50-100 kg inclusive) e 10 mg (peso corporal >100 kg) uma vez por ida, o ajuste posológico ao peso corporal promove exposição similar em todas as categorias de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) de fondaparinux estimados no estado de equilíbrio nos doentes com DTV tratados com regime de dose diária são: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Os percentis associados de 5 e 95 são, respectivamente, 0,97 e 1,92 para C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribuição

O volume de distribuição de fondaparinux é limitado (7-11 litros). *In vitro*, fondaparinux liga-se de forma significativa e específica à proteína antitrombina com ligação dose-dependente da concentração plasmática (98,6% a 97,0% no intervalo de concentração 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux não se liga de modo significativo a outras proteínas plasmáticas, incluindo o factor 4 plaquetário (FP4).

Uma vez que fondaparinux não se liga significativamente às proteínas plasmáticas para além da antitrombina, não se espera interacção com outros medicamentos por deslocação da ligação proteica.

Metabolismo

Apesar de ainda não estar completamente estudado, não há evidência que fondaparinux seja metabolizado, e em particular que origine metabolitos activos.

Fondaparinux não inibe *in vitro* os CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4). Deste modo, não se espera que fondaparinux interaja com outros medicamentos *in vivo* por inibição do metabolismo mediado pelo CYP.

Excreção/Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 17 horas em indivíduos jovens saudáveis, e de cerca de 21 horas em idosos saudáveis. Fondaparinux é excretado por via renal como composto inalterado 64-77%.

Grupos especiais

Crianças - Fondaparinux não foi investigado neste grupo.

Idosos - A função renal pode diminuir com a idade e, conseqüentemente, a capacidade de eliminação de fondaparinux pode estar diminuída nos idosos. Em doentes com idade >75 anos, submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática estimada foi de 1,2 a 1,4 vezes menor do que em doentes com <65 anos. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Compromisso renal - Comparados com doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 80 ml/min), e submetidos a cirurgia ortopédica e a receber fondaparinux 2,5 mg uma vez ao dia a depuração plasmática é 1,2 a 1,4 vezes inferior em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) e em média 2 vezes inferior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min). No compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática é cerca de 5 vezes inferior à da função renal normal. Os valores do tempo de semi-vida associados foram de 29 horas no compromisso renal moderado e 72 horas em doentes com compromisso renal grave. Um modelo similar é observado em doentes tratados com TVP e EP.

Peso Corporal - A depuração plasmática do fondaparinux aumenta com o peso corporal (9% por cada 10 kg de peso).

Sexo - Não foram observadas diferenças após ajuste de dose ao peso corporal.

Raça: não foram realizados estudos farmacocinéticos prospectivos relativos à raça.

No entanto, ensaios realizados em indivíduos asiáticos saudáveis (japoneses) não revelaram um perfil farmacocinético diferente em comparação com indivíduos caucasianos saudáveis. De igual modo, não se observaram diferenças na depuração plasmática entre doentes de raça caucasiana e negra sujeitos a cirurgia ortopédica.

Compromisso hepático - A farmacocinética do fondaparinux não foi avaliada no compromisso hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na toxicidade na reprodução devido à exposição limitada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injectáveis.

Ácido clorídrico

Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Corpo de vidro tipo I (1 ml) com uma agulha de 27 gauge x 12,7 mm incorporada, e com um êmbolo de elastómero bromobutilo ou clorobutilo.

Quixidar 10 mg/0,8 ml está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias com um sistema de segurança automático violeta. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A injeção subcutânea é administrada do mesmo modo que com uma seringa clássica.

As soluções parentéricas devem ser inspeccionadas visualmente antes da administração para detectar partículas em suspensão e / ou descoloração.

Instruções para auto administração estão mencionadas no folheto informativo.

As seringas pré-cheias com Quixidar foram desenhadas com um sistema de protecção de seringa automática para evitar injeções acidentais posteriores à administração.

Qualquer produto não usado ou material desperdiçado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Este medicamento destina-se apenas para administração única.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Março de 2002

Data da última renovação: 21 de Março de 2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular de AIM deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão de Junho de 2006 do Módulo 1.8.1, do pedido de AIM, está implantado e funcional antes e enquanto o produto for comercializado.

Plano de Gestão de Risco

O Titular de AIM compromete-se a realizar estudos e actividades adicionais de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.2 do Plano de Gestão de Risco (PGR) presente no módulo 1.8.2 do pedido de AIM e qualquer actualização subsequente do PGR que seja acordada pelo CHMP.

De acordo com as normas orientadoras do CHMP do Sistema de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, a actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disto, deverá ser submetida uma actualização do PGR:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- Dentro de 60 dias quando for atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco)
- A pedido da EMEA.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml solução injectável
Fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,3 ml) contém 1,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/005 - 2 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/006 - 7 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/007 - 10 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/008 - 20 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml solução injectável
Fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,5 ml) contém 2,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/001 - 2 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/002 - 7 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/003 - 10 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/004 - 20 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quixidar 5 mg/0,4 ml solução injectável
Fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,4 ml) contém 5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Peso corporal inferior a 50 kg.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/009 - 2 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/010 - 7 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/011 - 10 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/018 – 20 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Quixidar a 5 mg/0,4 ml injectável
fondaparinux Na

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Medicamento não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml solução injectável
Fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,6 ml) contém 7,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Peso corporal entre 50 kg e 100 kg.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/012 - 2 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/013 - 7 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/014 - 10 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/019 - 20 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Medicamento não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quixidar 10 mg/0,8 ml solução injectável
Fondaparinux sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,8 ml) contém 10 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável, 2 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 7 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 10 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança
Solução injectável, 20 seringas pré-cheias com sistema automático de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Peso corporal superior a 100 kg.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/207/015 - 2 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/016 - 7 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/017- 10 seringas pré-cheias
EU/1/02/207/020- 20 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Quixidar 10 mg/0,8 ml injectável
fondaparinux Na

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml solução injectável fondaparinux sódico

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Quixidar e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Quixidar
3. Como utilizar Quixidar
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Quixidar
6. Outras informações

1. O QUE É QUIXIDAR E PARA QUE É UTILIZADO

Quixidar é um medicamento que ajuda a prevenir a formação de coágulos nos vasos sanguíneos (farmaco antitrombótico).

Quixidar contém um composto sintético denominado fondaparinux sódico. Este impede o factor de coagulação Xa (“dez-A”) de actuar no sangue, e por isso previne a formação de coágulos sanguíneos indesejáveis (trombose) nos vasos sanguíneos.

Quixidar é usado para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões depois da cirurgia ortopédica (tal como cirurgia da anca ou do joelho) ou cirurgia abdominal
- prevenir a formação de coágulos sanguíneos durante e logo após um período de mobilidade restrita devido a doença aguda.

2. ANTES DE UTILIZAR QUIXIDAR

Não utilize Quixidar:

- **se tem alergia (hipersensibilidade)** ao fondaparinux sódico ou a qualquer outro componente de Quixidar
- **se está a sangrar excessivamente**
- **se tem uma infecção bacteriana no coração**
- **se tem uma doença renal muito grave**

Informe o seu médico se pensa que algum destes casos se aplica a si. Se se aplicar, **não** deve utilizar Quixidar.

Tome especial cuidado com Quixidar:

- Antes de utilizar Quixidar o seu médico precisa de saber: **se tem risco de perda de sangue incontrolada (hemorragia)**, incluindo:
 - **úlcera do estômago**

- . alterações da coagulação
 - . hemorragia cerebral recente (*hemorragia intracraniana*)
 - . operação recente do cérebro, à coluna vertebral ou aos olhos
 - se tem uma doença grave no fígado
 - se tem uma doença nos rins
 - se tem 75 anos de idade ou mais
 - se pesa menos de 50 quilos
- Informe o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.

Crianças

Quixidar não foi avaliado em crianças e adolescentes com menos de 17 anos de idade.

Utilizar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos, ou tiver tomado algum recentemente. Isto inclui medicamentos que tenha obtido sem receita médica. Alguns medicamentos podem afectar a forma de actuação de Quixidar ou podem ser afectados por Quixidar.

Gravidez e aleitamento

Quixidar não deve ser prescrito em mulheres grávidas, a menos que claramente necessário. A amamentação não está recomendada durante o tratamento com Quixidar. Se estiver grávida, pensa poder estar ou se está a amamentar:

→ informe o seu médico ou farmacêutico.

Informações importantes sobre alguns componentes de Quixidar

Este medicamento contém menos de 23 mg de sódio por dose, pelo que é praticamente isento de sódio.

3. COMO UTILIZAR QUIXIDAR

Utilizar Quixidar sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é de 2,5 mg uma vez por dia, administrada aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Se tiver uma doença renal, a dose pode ser reduzida para 1,5 mg uma vez por dia.

Como administrar Quixidar

- Quixidar é administrado por injeção debaixo da pele (*por via subcutânea*) numa prega de pele na parede abdominal inferior. As seringas são pré-cheias com a dose que necessita. Existem seringas diferentes para as doses de 2,5 mg e de 1,5 mg. **Para instruções de utilização passo a passo por favor ver no fim da página.**
- Não injecte Quixidar no músculo.

Durante quanto tempo deve administrar Quixidar Deve continuar o tratamento com Quixidar durante o período de tempo indicado pelo seu médico, uma vez que Quixidar previne o desenvolvimento de uma situação grave.

Se administrar demasiado Quixidar

Contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento o mais depressa possível devido ao risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de administrar Quixidar

- Administre a dose assim que se lembrar. Não injecte uma dose a dobrar para compensar

uma dose que se esqueceu de tomar.

- **Se não estiver seguro da atitude a tomar**, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Não páre de utilizar Quixidar sem aconselhamento

Se parar o tratamento antes do tempo que o seu médico lhe disse, corre o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia da sua perna ou pulmão. **Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Quixidar pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afectar **mais de 1 em 100 pessoas** tratadas com Quixidar.x

- **hemorragia** (por exemplo no local da cirurgia, uma úlcera no estômago já existente, hemorragia nasal, gengivas)
- **anemia** (uma redução no número de glóbulos vermelhos sanguíneos).

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afectar **até 1 em 100 pessoas** tratadas com Quixidar

- nódoas negras ou, inchaço (*edema*)
- sentir-se mal-disposto ou estar mal-disposto (*náuseas ou vômitos*)
- dor no peito
- dificuldade em respirar
- erupções cutâneas ou prurido
- corrimento da ferida da cirurgia
- febre
- redução ou aumento do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue)
- aumento em algumas substâncias químicas (*enzimas*) produzidas pelo fígado.

Efeitos secundários raros

Estes podem afectar **até 1 em 1000 pessoas** tratadas com Quixidar.

- reacções alérgicas
- hemorragia interna no cérebro ou abdómen
- ansiedade ou confusão
- dores de cabeça
- desmaio ou tonturas, diminuição da pressão arterial
- sonolência ou cansaço
- rubor
- tosse
- dor na perna ou dor de estômago
- diarreia ou obstipação
- indigestão
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- diminuição do potássio no sangue.

Se apresentar efeitos secundários

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico se algum dos efeitos secundários se agravar ou causar problemas**, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

5. COMO CONSERVAR QUIXIDAR

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não congelar
- Quixidar não necessita de ser conservado no frigorífico.

Não utilize Quixidar:

- após terminar o prazo de validade impresso no rótulo e na cartonagem
- se detectar quaisquer partículas na solução, ou se a solução apresentar alteração de cor
- se detectar que a seringa está danificada
- se abriu a seringa e não a utilizou imediatamente.

Eliminação das seringas:

Os medicamentos e as seringas **não** devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Quixidar

- A substância activa é 1,5 mg de fondaparinux sódico em 0,3 ml de solução injectável.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, água para preparações injectáveis e ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para ajuste de pH.

Quixidar não contém produtos de origem animal.

Qual o aspecto de Quixidar e conteúdo da embalagem

Quixidar é uma solução injectável límpida e sem cor.. É fornecida numa seringa pré-cheia, unidose, com um sistema automático de segurança para ajudar a prevenir picadas acidentais com a agulha depois da administração. Está disponível em embalagens de 2, 7, 10 e 20 seringas pré-cheias (nem todas as apresentações podem estar comercializadas).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Reino Unido.

Fabricante:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

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

Slovenská republika

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

Medicamento já não autorizado

