

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta (0,3 ml) innehåller 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi (se avsnitt 5.1).

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som bedöms ha hög risk för VTE och som är immobiliserade p.g.a. akut sjukdom såsom hjärtinsufficiens och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet postoperativt som subkutan injektion.

Den första dosen ska ges 6 timmar efter avslutad operation under förutsättning att hemostas har etablerats.

Behandlingen bör pågå till dess att risken för venös tromboembolism har minskat, vanligtvis tills patienten är rörlig och i åtminstone 5 till 9 dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med fondaparinux i upp till ytterligare 24 dagar övervägas (se avsnitt 5.1).

Medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer baserat på en individuell riskbedömning

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet som subkutan injektion. En behandlingstid på 6-14 dagar har förelegat i studier på medicinska patienter (se avsnitt 5.1).

Särskilda patientgrupper

Hos patienter som genomgår kirurgi bör den rekommenderade tidpunkten för den första injektionen fondaparinux strikt följas hos patienter ≥ 75 år och/eller med en kroppsvikt < 50 kg och/eller med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min.

Den första dosen fondaparinux ska ges tidigast 6 timmar efter avslutad operation. Injektionen ska endast ges om hemostas har etablerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Hos patienter med kreatininclearance i intervallet 20 till 50 ml/min ska dosen reduceras till 1,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringsätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret; greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6 .

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen;
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion definierad som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbnings (t.ex. trombocytal $< 50.000/\text{mm}^3$), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller inom kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoida läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behov bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopido-grel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- / epiduralanestesi

Epidurala eller spinala hematoma, som kan ge upphov till långvarig eller livslång förlamning, kan inte uteslutas om fondaparinux ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi. Risken för dessa sällsynta biverkningar kan vara

förhöjd om epidurala katetrar sitter kvar efter operation eller vid samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar hemostasen.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Patienter med kroppsvikt <50 kg har en ökad risk för blödning. Elimination av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har en ökad risk för blödning och VTE och ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Det finns endast begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med kreatininclearance under 30 ml/min.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Dosjustering av fondaparinux krävs inte. Dock ska försiktighet iakttas om användning av fondaparinux övervägs på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekt och säkerhet av fondaparinux har inte studerats specifikt hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia (warfarin), trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken av fondaparinux. Dosen av fondaparinux (10 mg) i interaktionsstudierna var högre än den rekommenderade dosen för nuvarande indikationer. Fondaparinux påverkade varken INR-aktiviteten för warfarin, blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Efterbehandling med andra antikoagulantia

Om uppföljande behandling ska påbörjas med heparin eller LMWH bör, som en allmän regel, den första injektionen ges ett dygn efter den sista injektionen av fondaparinux.

Om efterbehandling med vitamin K-antagonist krävs, ska behandling med fondaparinux fortsätta tills målvärdet för INR har uppnåtts.

4.6 Gravitet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fondaparinux saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på gravitet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under gravitet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjölk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjölk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux 2,5 mg har studerats hos 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar, hos 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax, hos 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar och hos 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer och som har behandlats i upp till 14 dagar.

Biverkningar som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 1/10\ 000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad. Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av det kirurgiska och medicinska sammanhanget.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och/eller bukkirurgi	Biverkningar hos medicinska patienter
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynt</i> : postoperativ sårinfektion	
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig</i> : postoperativ blödning, anemi <i>Mindre vanlig</i> : blödning (epistaxis, gastrointestinal, hemoptys, hematuri, hematom), trombocytopeni, purpura, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	<i>Vanlig</i> : blödning (hematom, hematuri, hemoptys, gingival blödning) <i>Mindre vanlig</i> : anemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt</i> : allergisk reaktion	
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt</i> : hypokalemi	
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynt</i> : ångest, somnolens, svindel, yrsel, huvudvärk, förvirring	
Blodkärl	<i>Sällsynt</i> : hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynt</i> : dyspné, hosta	<i>Mindre vanlig</i> : dyspné
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanlig</i> : illamående, kräkning <i>Sällsynt</i> : buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré	

Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> förhöjda leverenzymmer, nedsatt leverfunktion <i>Sällsynt:</i> bilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanlig:</i> hudutslag, pruritus	<i>Mindre vanlig:</i> hudutslag, pruritus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> ödem, perifert ödem, feber, sårsekretion <i>Sällsynt:</i> bröstsmärta, trötthet, blodvallning, bensmärta, genitalt ödem, rodnad, synkope	<i>Mindre vanlig:</i> bröstsmärta

I andra studier eller vid klinisk användning har sällsynta fall av intrakraniella / intracerebrala och retroperitoneala blödningar rapporterats.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot till fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer ska leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska effekten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (ATIII)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till ATIII potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som ATIII utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombocytutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid dosering med fondaparinux 2,5 mg påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och som behandlas i upp till 9 dagar: Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux var utformat för att visa effekten hos fondaparinux som profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (VTE), dvs proximal och distal djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos patienter som genomgick omfattande ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom operation av höftfrakturer samt omfattande knä- och höftledsplastikoperationer. Fler än 8 000 patienter (höftfrakturkirurgi – 1 711, höftledsplastik – 5 829, större knäoperationer – 1 367) har studerats i kontrollerade fas II- och fas III-studier. Behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, påbörjad 6-8 timmar postoperativt, jämfördes med behandling med enoxaparin 40 mg en gång dagligen, påbörjad 12 timmar före kirurgi, eller 30 mg två gånger dagligen, påbörjad 12-24 timmar efter kirurgi.

Vid en sammanslagen analys av dessa studier sågs en signifikant minskning (54% - 95% CI, 44%; 63%) i frekvensen VTE bedömt upp till 11 dagar efter operation vid behandling med fondaparinux i rekommenderad dos jämfört med enoxaparin, oavsett vilken typ av operation som utfördes. Majoriteten av händelser diagnostiserades genom en förbestämd flebografi och bestod huvudsakligen av distal DVT, men incidensen proximal DVT reducerades också signifikant. Beträffande incidensen symptomatisk VTE, inkluderande LE, sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

I jämförande studier med enoxaparin 40 mg en gång dagligen där behandlingen påbörjades 12 timmar före operation observerades större blödningar hos 2,8% av de patienter som behandlades med rekommenderad dos fondaparinux jämfört med 2,6% av dem som behandlades med enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och som behandlas i upp till 24 dagar efter 1 veckas initial profylax: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 737 patienter med fondaparinux 2,5 mg, en gång dagligen i 7 +/- 1 dagar efter höftfrakturkirurgi. Vid slutet av denna period randomiserades 656 patienter till fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 21 +/- 2 dagar. En signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE erhöles med fondaparinux jämfört med placebo [3 patienter (1,4%) respektive 77 patienter (35%)]. Majoriteten (70/80) av de registrerade fallen av VTE var venografiskt detekterade asymptomatiska fall av DVT. En signifikant reduktion av frekvensen symptomatisk VTE (DVT/LE) erhöles också med fondaparinux [1 (0,3%) respektive 9 (2,7%) patienter] inklusive 2 fall av fatal LE rapporterade i placebogruppen. Större blödningar, i samtliga fall på operationsstället och icke fatala, observerades hos 8 patienter (2,4%) som behandlades med fondaparinux jämfört med 2 (0,6%) för placebo.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi: I en dubbelblind klinisk studie randomiserades 2 927 patienter till behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller dalteparin 5 000 IE en gång dagligen, givet som en injektion preoperativt om 2 500 IE och en första injektion postoperativt om 2 500 IE, under 7+2 dagar. De främsta lokalisationerna för kirurgi var kolon/rektum, magsäck, lever, kolecystektomi eller annan gallvägskirurgi. 69% av patienterna genomgick cancerkirurgi. Patienter som genomgick urologisk kirurgi (utom njurkirurgi), gynekologisk, laparoskopisk eller kärlkirurgi inkluderades inte i studien.

I denna studie var incidensen av all VTE 4,6% (47/1 027) i gruppen som fick fondaparinux och 6,1% (62/1 021) i gruppen som fick dalteparin, oddskvotminskning [95% CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Skillnad i förekomst av all VTE mellan behandlingsgrupperna, vilken inte var statistiskt signifikant, beror främst på en minskning av asymtomatisk distal DVT. Förekomsten av symptomatisk DVT var jämförbar mellan behandlingsgrupperna: 6 patienter (0,4%) i gruppen som fick fondaparinux och 5 patienter (0,3%) i gruppen som fick dalteparin. I den stora subgrupp av patienter som genomgick cancerkirurgi (69% av patientpopulationen) var förekomsten av VTE 4,7% i gruppen som fick fondaparinux jämfört med 7,7% i gruppen som fick dalteparin.

Större blödningar observerades hos 3,4% av patienterna i gruppen som fick fondaparinux och hos 2,4% i gruppen som fick dalteparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer p.g.a. nedsatt mobilitet under akut sjukdom: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 839 patienter med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 6 till 14 dagar. Denna studie inkluderade akut sjuka patienter, ≥ 60 år gamla, sängliggande med förväntat behov av vila i minst 4 dagar och som hospitaliserats p.g.a. kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom. Fondaparinux gav en signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE jämfört med placebo [18 patienter (5,6%) respektive 34 patienter (10,5%)]. Majoriteten av fallen var asymtomatisk distal DVT. Fondaparinux gav också en signifikant minskning av frekvensen verifierad fatal LE [0 patienter (0,0%) respektive 5 patienter (1,2%)]. Större blödningar observerades hos 1 patient (0,2%) i respektive grupp.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{\max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{\max} och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än ATIII, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 - 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda grupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter som är äldre än 75 år och som genomgått ortopedisk kirurgi, var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut), är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Associerad slutlig halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmän toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av begränsad exponering är djurexperimentella data otillräckliga för att påvisa reproduktionstoxikologiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp av brombutyl- eller klorbutylelastomer.

Quixidar finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett gult automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Skyddssystemet för Quixidar förfylld spruta har utformats med ett automatiskt säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/005-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi (se avsnitt 5.1).

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som bedöms ha hög risk för VTE och som är immobiliserade p.g.a. akut sjukdom såsom hjärtinsufficiens och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom.

Behandling av instabil angina eller icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) hos patienter för vilka akut (< 120 min) invasiv behandling (PCI) inte är indicerad (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI) hos patienter som behandlas med trombolytika eller som initialt inte avses erhålla någon annan form av reperfusionsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet postoperativt som subkutan injektion.

Den första dosen ska ges 6 timmar efter avslutad operation under förutsättning att hemostas har etablerats.

Behandlingen bör pågå till dess att risken för venös tromboembolism har minskat, vanligtvis tills patienten är rörlig och i åtminstone 5 till 9 dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med fondaparinux i upp till ytterligare 24 dagar övervägas (se avsnitt 5.1).

Medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer baserat på en individuell riskbedömning

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen givet som subkutan injektion. En behandlingstid på 6-14 dagar har förelagat i studier på medicinska patienter (se avsnitt 5.1).

Behandling av instabil angina/icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen givet som en subkutan injektion. Behandlingen bör initieras så snart som möjligt efter diagnos och fortgå upp till högst 8 dagar eller tills utskrivning från sjukhus om detta sker tidigare.

Om en patient ska genomgå perkutan koronarintervention (PCI) ska ofraktionerat heparin (UFH) ges under PCI enligt lokal praxis med hänsyn tagen till patientens potentiella blödningsrisk inklusive tidpunkten för senast intagna fondaparinuxdos (se avsnitt 4.4.). Val av tidpunkten för omstart av subkutan behandling med fondaparinux efter borttagande av introduktionskatetern ska baseras på klinisk bedömning. I den pivotala kliniska UA/NSTEMI-prövningen återupptogs inte behandling med fondaparinux tidigare än 2 timmar efter borttagande av introduktionskatetern.

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI)

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen. Den första dosen ska ges intravenöst och efterföljande doser ska ges som subkutana injektioner. Behandlingen bör initieras så snart som möjligt efter diagnos och fortgå upp till maximalt 8 dagar eller tills utskrivning från sjukhus om detta sker tidigare.

Om en patient ska genomgå icke-primär PCI ska ofraktionerat heparin (UFH) ges under PCI enligt lokal praxis med hänsyn tagen till patientens potentiella blödningsrisk inklusive tidpunkten för senast intagna fondaparinuxdos (se avsnitt 4.4.). Val av tidpunkten för omstart av subkutan behandling med fondaparinux efter borttagande av introduktionskatetern ska baseras på klinisk bedömning. I den pivotala kliniska STEMI-prövningen återupptogs inte behandling med fondaparinux tidigare än 3 timmar efter borttagande av introduktionskatetern.

Hos STEMI- eller UA/NSTEMI-patienter som genomgår en koronar bypass-operation (CABG) bör fondaparinux, om möjligt, inte ges 24 timmar före operation. Behandling med fondaparinux kan påbörjas igen 48 timmar postoperativt.

Särskilda patientgrupper

Profylax av VTE efter kirurgi

Hos patienter som genomgår kirurgi bör den rekommenderade tidpunkten för den första injektionen fondaparinux strikt följas hos patienter ≥ 75 år och/eller med en kroppsvikt < 50 kg och/eller med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min.

Den första dosen fondaparinux ska ges tidigast 6 timmar efter avslutad operation. Injektionen ska endast ges om hemostas har etablerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

- *Profylax av VTE* - Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Hos patienter med kreatininclearance i intervallet 20 till 50 ml/min ska dosen reduceras till 1,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - fondaparinux ska inte ges till patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Ingen dosreduktion krävs för patienter med kreatininclearance > 20 ml/min.

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringsätt

- *Subkutan administrering*
Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfinger; greppet om hudveck ska hållas kvar under hela injektionen.
- *Intravenös administrering (endast första dosen till patienter med STEMI)*
Intravenös administrering bör ske genom en redan existerande intravenös kanal, antingen direkt eller genom användning av en liten volym (25 eller 50 ml) 0,9%-ig koksaltlösning i minibag. För att undvika förlust av läkemedel vid användning av den förfyllda sprutan ska luftbubblan inte avlägsnas från sprutan innan injektionen ges. Den intravenösa slangen ska spolas rent ordentligt med koksaltlösning efter injektion för att säkerställa att allt läkemedel administrerats. Om läkemedlet administreras via en minibag bör infusionen ges under 1-2 minuter.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen;
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion definierad som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux får inte administreras intramuskulärt.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbnings (t.ex. trombocytter <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller inom kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

För profylax av VTE, ska läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoida läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behov bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

För behandling av UA/NSTEMI och STEMI ska fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar risken för blödning (såsom GP IIb/IIIa-hämmare eller trombolytika).

PCI och risk för katetertrombos

Hos STEMI-patienter som genomgår primär PCI rekommenderas inte användning av fondaparinux inför eller under PCI. Användning av fondaparinux rekommenderas inte heller inför eller under PCI hos UA/NSTEMI-patienter med livshotande tillstånd som kräver akut revaskularisering. Det vill säga patienter med refraktär eller återkommande angina associerad med dynamiska ST-förändringar, hjärtsvikt, livshotande arytmier eller hemodynamisk instabilitet.

Hos UA/NSTEMI- och STEMI-patienter som genomgår icke-primär PCI rekommenderas inte användningen av fondaparinux som enda antikoagulantia varför UFH ska användas i enlighet med lokal praxis (se avsnitt 4.2).

Det finns endast begränsade data angående användning av UFH vid icke-primär PCI hos patienter som behandlats med fondaparinux (se avsnitt 5.1). Hos de patienter som genomgått icke-primär PCI 6-24 timmar efter senaste dosen fondaparinux var mediandosen av UFH 8000 IE och incidensen av större blödning 2% (2/98). För de patienter som genomgick icke-primär PCI < 6 timmar efter senaste dosen av fondaparinux var mediandosen av UFH 5000 IE och incidensen av större blödning 4,1% (2/49).

Kliniska prövningar har visat en låg men ökad risk för katetertrombos hos patienter som behandlats med fondaparinux för antikoagulation under PCI jämfört med kontroll. Incidensen hos icke-primär PCI-behandlade patienter med UA/NSTEMI var 1,0% respektive 0,3% (fondaparinux respektive enoxaparin) och vid primär PCI hos patienter med STEMI 1,2% respektive 0% (fondaparinux respektive kontroll).

Spinal- / epiduralanestesi

Epidurala eller spinala hematom, som kan ge upphov till långvarig eller livslång förlamning, kan inte uteslutas om fondaparinux ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi. Risken för dessa sällsynta biverkningar kan vara förhöjd om epidurala katetrar sitter kvar efter operation eller vid samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar hemostasen.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Patienter med kroppsvikt <50 kg har en ökad risk för blödning. Elimination av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Fondaparinux utsöndras främst via njurarna.

- *Profylax av VTE* - Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har en ökad risk för blödning och VTE och ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Det finns endast begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med kreatininclearance under 30 ml/min.
- *Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - Det finns endast begränsade kliniska data tillgängligt avseende behandling av UA/NSTEMI och STEMI med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med kreatininclearance mellan 20 och 30 ml/min. Därför ska läkaren avgöra om nyttan av behandling överväger riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Dosjustering av fondaparinux krävs inte. Dock ska försiktighet iakttas om användning av fondaparinux övervägs på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekt och säkerhet av fondaparinux har inte studerats specifikt hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia (warfarin), trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken av fondaparinux. Dosen av fondaparinux (10 mg) i interaktionsstudierna var högre än den rekommenderade dosen för nuvarande indikationer. Fondaparinux påverkade varken INR-aktiviteten för warfarin, blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Efterbehandling med andra antikoagulantia

Om uppföljande behandling ska påbörjas med heparin eller LMWH bör, som en allmän regel, den första injektionen ges ett dygn efter den sista injektionen av fondaparinux.

Om efterbehandling med vitamin K-antagonist krävs, ska behandling med fondaparinux fortsätta tills målvärdet för INR har uppnåtts.

4.6 Gravitet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fondaparinux saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux 2,5 mg har studerats hos:

- 3 595 patienter som genomgår större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlas i upp till 9 dagar
- 327 patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och behandlas i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax
- 1 407 patienter som genomgår bukkirurgi och behandlas i upp till 9 dagar
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlas i upp till 14 dagar
- 10 057 patienter som genomgår behandling för UA eller NSTEMI akut koronart syndrom (ACS)
- 6 036 patienter som genomgår behandling för STEMI ACS.

Vid profylax av VTE, biverkningar som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 1/10\ 000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad. Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av det kirurgiska och medicinska sammanhanget.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och/eller bukkirurgi	Biverkningar hos medicinska patienter
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynt:</i> postoperativ sårinfektion	
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig:</i> postoperativ blödning, anemi <i>Mindre vanlig:</i> blödning (epistaxis, gastrointestinal, hemoptys, hematuri, hematom), trombocytopeni, purpura, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	<i>Vanlig:</i> blödning (hematom, hematuri, hemoptys, gingival blödning) <i>Mindre vanlig:</i> anemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt:</i> allergisk reaktion	
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt:</i> hypokalemi	
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynt:</i> ångest, somnolens, svindel, yrsel, huvudvärk, förvirring	
Blodkärl	<i>Sällsynt:</i> hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynt:</i> dyspné, hosta	<i>Mindre vanlig:</i> dyspné
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanlig:</i> illamående, kräkning <i>Sällsynt:</i> buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré	
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> förhöjda leverenzymmer, nedsatt leverfunktion <i>Sällsynt:</i> bilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanlig:</i> hudutslag, pruritus	<i>Mindre vanlig:</i> hudutslag, pruritus

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> ödem, perifert ödem, feber, sårsekretion <i>Sällsynt:</i> bröstsmärta, trötthet, blodvallning, bensmärta, genitalt ödem, rodnad, synkope	<i>Mindre vanlig:</i> bröstsmärta
---	---	-----------------------------------

I andra studier eller vid klinisk användning har sällsynta fall av intrakraniella / intracerebrala och retroperitoneala blödningar rapporterats.

Biverkningsprofilen i ACS-studierna överensstämmer med biverkningar som identifierats vid VTE profylax.

Blödning var en vanlig rapporterad händelse hos patienter med UA/NSTEMI och STEMI. Incidensen av bekräftade större blödningar till och med dag 9 i fas III UA/NSTEMI-studien var 2,1% (fondaparinux) respektive 4,1 % (enoxaparin). Incidensen av allvarlig blödning bedömd enligt TIMI-kriterier till och med dag 9 i fas III STEMI-studien var 1,1% (fondaparinux) respektive 1,4% (kontroll[UFH/placebo]).

I fas III UA/NSTEMI-studien var de vanligaste inrapporterade icke blödningsbiverkningarna (rapporterats hos minst 1 % av försökspersonerna som erhöll fondaparinux) huvudvärk, bröstsmärta och förmaksflimmer.

I fas III STEMI-studien var de vanligaste inrapporterade icke blödningsbiverkningarna (rapporterats hos minst 1% av försökspersonerna som erhöll fondaparinux) förmaksflimmer, feber, bröstsmärta, huvudvärk, ventrikulär takykardi, kräkningar och hypotension.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer ska leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska effekten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (ATIII)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till ATIII potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som ATIII utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid dosering med fondaparinux 2,5 mg påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och som behandlas i upp till 9 dagar: Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux var utformat för att visa effekten hos fondaparinux som profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (VTE), dvs proximal och distal djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos patienter som genomgick omfattande ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom operation av höftfrakturer samt omfattande knä- och höftledsplastikoperationer. Fler än 8 000 patienter (höftfrakturkirurgi – 1 711, höftledsplastik – 5 829, större knäoperationer – 1 367) har studerats i kontrollerade fas II- och fas III-studier. Behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, påbörjad 6-8 timmar postoperativt, jämfördes med behandling med enoxaparin 40 mg en gång dagligen, påbörjad 12 timmar före kirurgi, eller 30 mg två gånger dagligen, påbörjad 12-24 timmar efter kirurgi.

Vid en sammanslagen analys av dessa studier sågs en signifikant minskning (54% - 95% CI, 44%; 63%) i frekvensen VTE bedömt upp till 11 dagar efter operation vid behandling med fondaparinux i rekommenderad dos jämfört med enoxaparin, oavsett vilken typ av operation som utförts. Majoriteten av händelser diagnostiserades genom en förbestämd flebografi och bestod huvudsakligen av distal DVT, men incidensen proximal DVT reducerades också signifikant. Beträffande incidensen symptomatisk VTE, inkluderande LE, sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

I jämförande studier med enoxaparin 40 mg en gång dagligen där behandlingen påbörjades 12 timmar före operation observerades större blödningar hos 2,8% av de patienter som behandlades med rekommenderad dos fondaparinux jämfört med 2,6% av dem som behandlades med enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och som behandlas i upp till 24 dagar efter 1 veckas initial profylax: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 737 patienter med fondaparinux 2,5 mg, en gång dagligen i 7 +/- 1 dagar efter höftfrakturkirurgi. Vid slutet av denna period randomiserades 656 patienter till fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 21 +/- 2 dagar. En signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE erhöles med fondaparinux jämfört med placebo [3 patienter (1,4%) respektive 77 patienter (35%)]. Majoriteten (70/80) av de registrerade fallen av VTE var venografiskt detekterade asymptomatiska fall av DVT. En signifikant reduktion av frekvensen symptomatisk VTE (DVT/LE) erhöles också med fondaparinux [1 (0,3%) respektive 9 (2,7%) patienter] inklusive 2 fall av fatal LE rapporterade i placebogruppen. Större blödningar, i samtliga fall på operationsstället och icke fatala, observerades hos 8 patienter (2,4%) som behandlades med fondaparinux jämfört med 2 (0,6%) för placebo.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi: I en dubbelblind klinisk studie randomiserades 2 927 patienter till behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller dalteparin 5 000 IE en gång dagligen, givet som en injektion preoperativt om 2 500 IE och en första injektion postoperativt om 2 500 IE, under 7+2 dagar. De främsta lokalisationerna för kirurgi var kolon/rektum, magsäck, lever, kolecystektomi eller annan gallvägskirurgi. 69% av patienterna genomgick cancerkirurgi. Patienter som genomgick urologisk kirurgi (utom njurkirurgi), gynekologisk, laparoskopisk eller kärkirurgi inkluderades inte i studien.

I denna studie var incidensen av all VTE 4,6% (47/1 027) i gruppen som fick fondaparinux och 6,1% (62/1 021) i gruppen som fick dalteparin, oddskvotminskning [95% CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Skillnad i förekomst av all VTE mellan behandlingsgrupperna, vilken inte var statistiskt signifikant, beror främst på en minskning av asymtomatisk distal DVT. Förekomsten av symptomatisk DVT var jämförbar mellan behandlingsgrupperna: 6 patienter (0,4%) i gruppen som fick fondaparinux och 5 patienter (0,3%) i gruppen som fick dalteparin. I den stora subgrupp av patienter som genomgick cancerkirurgi (69% av patientpopulationen) var förekomsten av VTE 4,7% i gruppen som fick fondaparinux jämfört med 7,7% i gruppen som fick dalteparin.

Större blödningar observerades hos 3,4% av patienterna i gruppen som fick fondaparinux och hos 2,4% i gruppen som fick dalteparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer p.g.a. nedsatt mobilitet under akut sjukdom: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 839 patienter med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 6 till 14 dagar. Denna studie inkluderade akut sjuka patienter, ≥ 60 år gamla, sängliggande med förväntat behov av vila i minst 4 dagar och som hospitaliserats p.g.a. kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom. Fondaparinux gav en signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE jämfört med placebo [18 patienter (5,6%) respektive 34 patienter (10,5%)]. Majoriteten av fallen var asymtomatisk distal DVT. Fondaparinux gav också en signifikant minskning av frekvensen verifierad fatal LE [0 patienter (0,0%) respektive 5 patienter (1,2%)]. Större blödningar observerades hos 1 patient (0,2%) i respektive grupp.

Behandling av instabil angina eller icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

OASIS 5 var en dubbelblind, randomiserad, non-inferiority-studie av cirka 20 000 patienter med UA/NSTEMI där behandling med 2,5 mg fondaparinux givet subkutant en gång dagligen jämfördes med behandling med subkutant enoxaparin 1 mg/kg givet två gånger dagligen. Alla patienter erhöj standardbehandling av UA/NSTEMI varav 34% av patienterna genomgick PCI och 9% CABG. Genomsnittlig behandlingstid var 5,5 dagar i fondaparinuxgruppen och 5,2 dagar i enoxaparingruppen. Om PCI utfördes fick patienterna antingen intravenöst fondaparinux (fondaparinux-patienter) eller viktjusterat intravenöst UFH (enoxaparin-patienter) som adjuvant behandling, beroende av tidpunkt för senast intagna subkutana dos och planerad användning av GP IIb/IIIa-hämmare. Patienternas medelålder var 67 år och cirka 60% av patienterna var 65 år och äldre. Ungefär 40% av patienterna hade lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80) och cirka 17% av patienterna hade måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min).

Primär verifierad endpoint var kombinationen av död, hjärtinfarkt (MI) och refraktär ischemi (RI) inom 9 dagar efter randomisering. Av patienterna i fondaparinuxgruppen hade 5,8% nått primär endpoint vid dag 9 jämfört med 5,7% av de enoxaparinbehandlade patienterna (hazard ratio 1,01; 95% CI; 0,90;1,13, ensidigt non-inferiority p-värde = 0,003).

Vid dag 30 sågs en signifikant reduktion av incidensen av total mortalitet från 3,5% för enoxaparin till 2,9% för fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% CI; 0,71;0,97; p = 0,02). Ingen statistisk skillnad mellan fondaparinuxs och enoxaparins effekt på incidensen av MI och RI påvisades.

Incidensen av större blödningar vid dag 9 var för fondaparinux och enoxaparin 2,1% respektive 4,1% (hazard ratio 0,52; 95% CI; 0,44;0,61; p < 0,001).

Effektfynden och incidensen av större blödning var likvärdiga mellan de prespecificerade subgrupperna såsom äldre, patienter med nedsatt njurfunktion och typ av samtidigt administrerat trombocytagerationshämmande medel (acetylsalicylsyra, tienopyridiner eller GP IIb/IIIa-hämmare).

I subgruppen av patienter som behandlats med fondaparinux eller enoxaparin och som genomgick PCI hade 8,8% respektive 8,2% nått primär endpoint (död/MI/RI) inom 9 dagar efter randomisering (hazard ratio 1,08; 95% CI; 0,92;1,27). Dag 9 var incidensen för större blödningar i denna subgrupp 2,2% och 5,0% för fondaparinux respektive enoxaparin (hazard ratio 0,43; 95% CI; 0,33;0,57).

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI)

OASIS 6 var en dubbelblind, randomiserad studie som utvärderade säkerhet och effekt av fondaparinux 2,5 mg givet en gång dagligen jämfört med sedvanlig vård (placebo (47%) eller UFH (53%)) hos cirka 12 000 patienter med STEMI. Alla patienter erhöj standardbehandling för STEMI, inkluderande primär PCI (31%), trombolytika (45%) eller ingen reperfusion (24%). Av patienterna som behandlats med trombolytika var 84% behandlade med ett icke-fibrinspecifikt läkemedel, främst streptokinas. Genomsnittlig behandlingstid med fondaparinux var 6,2 dagar. Patienternas medelålder var 61 år och cirka 40% av patienterna var 65 år och äldre. Ungefär 40% av patienterna hade lätt

nedsett njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80) och cirka 14% av patienterna hade måttligt nedsett njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min).

Primär verifierad endpoint var kombinationen av död och reinfarkt inom 30 dagar efter randomisering. Fondaparinux gav en signifikant reducerad incidens av död/reinfarkt vid dag 30, från 11,1% för kontrollgruppen till 9,7% för fondaparinux (hazard ration 0,86; 95% CI; 0,77;0,96; $p = 0,008$). I predefinierade stratum där fondaparinux jämfördes med placebo (d v s patienter behandlade med icke fibrinspecifika fibrinolytika (77,3%), ingen reperfusion (22%), fibrinspecifik fibrinolytika (0,3%) och primär PCI (0,4%)) var incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 signifikant reducerad, från 14,0% för placebo till 11,3% för fondaparinux (hazard ratio 0,80; 95% CI, 0,69;0,93; $p = 0,003$). I predefinierade stratum där fondaparinux jämfördes med UFH (patienter behandlade med primär PCI (58,5%), fibrinspecifikt fibrinolytika (13%), icke fibrinspecifik fibrinolytika (2,6%) och ingen reperfusion (25,9%)) påvisades ingen signifikant skillnad gällande effekten av fondaparinux och UFH på incidensen av död/reinfarkt vid dag 30, incidensen var 8,3% respektive 8,7% (hazard ratio 0,94; 95% CI; 0,79;1,11; $p = 0,460$). Dock var, i detta stratum, i subgruppen av patienter som genomgick trombolys eller ingen reperfusion (d v s patienter som inte genomgick primär PCI) incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 signifikant reducerad från 14,3% för UFH till 11,5% med fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,64;0,98; $p = 0,03$).

Incidensen av total mortalitet vid dag 30 var också signifikant reducerad, från 8,9% för kontrollgruppen till 7,8% i fondaparinuxgruppen (hazard ratio 0,87; 95% CI; 0,77;0,98; $p = 0,02$). Skillnaden i mortalitet var statistisk signifikant i stratum 1 (placebo som komparator) men inte i stratum 2 (UFH som komparator). Mortalitetstvinsterna som sågs för fondaparinux kvarstod till slutet av uppföljningen vid dag 180.

Hos patienter som revaskulariserades med trombolitika reducerade fondaparinux signifikant incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 från 13,6% för kontrollgruppen till 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,68;0,93; $p = 0,003$). Hos patienter som initialt inte reperfunderades reducerade fondaparinux incidensen av död/reinfarkt signifikant vid dag 30 från 15% hos kontrollgruppen till 12,1% för fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,65;0,97; $p = 0,023$). Hos patienter som behandlats med primär PCI var skillnaden i effekt för fondaparinux och kontroll gällande incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 inte signifikant mellan de två grupperna [6,0% i fondaparinuxgruppen respektive 4,8% i kontrollgruppen; hazard ratio 1,26; 95% CI; 0,96;1,66].

Vid dag 9 hade 1,1% av patienterna som behandlades med fondaparinux och 1,4% av patienterna i kontrollgruppen fått en allvarlig blödning. Hos patienter som fått trombolitika förekom en allvarlig blödning hos 1,3% av de fondaparinuxbehandlade patienterna och hos 2,0% av kontrollerna. Hos patienterna som initialt inte genomgick reperfusion var incidensen för allvarlig blödning 1,2% för fondaparinux respektive 1,5% för kontrollerna. För patienterna som genomgick primär PCI var incidensen för allvarlig blödning 1,0% för fondaparinuxgruppen respektive 0,4% för kontrollerna.

Effektfynden och incidensen av allvarlig blödning var likvärdiga mellan de förspecifierade subgrupperna såsom äldre, patienter med nedsett njurfunktion och typ av samtidig administrerat trombocytagerationshämmande medel (acetylsalicylsyra, tienopyridiner).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga C_{\max} -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad subkutan dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av C_{\max} och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31 %), T_{\max} (h) - 2,8 (18 %) och C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32 %), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än ATIII, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isozymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 - 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda grupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter som är äldre än 75 år och som genomgått ortopedisk kirurgi, var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut), är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Associerad slutlig halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmän toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av begränsad exponering är djurexperimentella data otillräckliga för att påvisa reproduktionstoxikologiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Om fondaparinixnatrium tillsätts till en minibag innehållande 0,9%-ig koksaltlösning bör den helst ges omedelbart, men kan förvaras i rumstemperatur i upp till 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp av brombutyl- eller klorbutylelastomer.

Quixidar finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett blått automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta. Intravenös administrering bör ske genom en redan existerande intravenös kanal antingen direkt eller genom användning av en liten volym (25 eller 50 ml) 0,9%-ig koksaltlösning i minibag.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering genom subkutan injektion finns i bipacksedeln.

Skyddssystemet för Quixidar förfylld spruta har utformats med ett automatiskt säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingens längden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringsätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbnings (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopidogrel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som

erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Gravitet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på gravitet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under gravitet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos 2 517 patienter som behandlats mot VTE och som behandlats med fondaparinux i 7 dagar i genomsnitt. De vanligaste biverkningarna var blödningskomplikationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 10\ 000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter behandlade för VTE ¹
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig:</i> blödning (gastrointestinal, hematuri, hematom, epistaxis, hemoptys, uterovaginal blödning, hemartros, okulär, purpura, blåmärke) <i>Mindre vanlig:</i> anemi, trombocytopeni <i>Sällsynt:</i> annan blödning (hepatisk, retroperitoneal, intrakranial/intracerebral), trombocytemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt:</i> allergisk reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt:</i> ökning av icke proteinbundet kväve (Npn) ²
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanlig:</i> huvudvärk <i>Sällsynt:</i> yrsel
Mag-tarmkanalen	<i>Mindre vanlig:</i> illamående, kräkning
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynt:</i> erytematöst utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> smärta, ödem <i>Sällsynt:</i> reaktioner vid injektionsstället

(1) Enstaka reaktioner har inte beaktats om de inte var medicinskt relevanta.

(2) Npn står för "non-protein-nitrogen" som t.ex. urea, urinsyra, aminosyra etc.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod : B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten i klinisk relevant utsträckning. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparinatrium 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatale och fatale VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolys eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertention exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första

