

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (0,3 ml) contiene 1,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s): contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer (ver sección 5.1).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas

4.2 Posología y forma de administración

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales (ver sección 5.1).

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes ≥ 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la

información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural ó punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. (ver sección 5.2). Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes. (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina <50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado y ETV (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.

Insuficiencia hepática grave

No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina tipo II. No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con HIT tipo II.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico ó con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días, en 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana, 1407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días y en 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días.

Las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras: $\geq 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
<i>Infecciones e infestaciones</i>	<i>Raras:</i> infección de la herida postoperatoria	-
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuentes:</i> hemorragia postoperatoria, anemia <i>Poco frecuentes:</i> hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	<i>Frecuentes:</i> hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) <i>Poco frecuentes:</i> anemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras:</i> reacción alérgica	-

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Raras:</i> hipopotasemia	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Raras:</i> ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, dolor de cabeza, confusión	-
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Raras:</i> hipotensión	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>Raras:</i> disnea, tos	<i>Poco frecuentes:</i> disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Poco frecuentes:</i> náusea, vómito <i>Raras:</i> dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Poco frecuentes:</i> aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal <i>Raras:</i> bilirrubinemia	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Poco frecuentes:</i> exantema, prurito	<i>Poco frecuentes:</i> exantema, prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	<i>Poco frecuentes:</i> edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida <i>Raras:</i> dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	<i>Poco frecuentes:</i> dolor torácico

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. No existe antídoto conocido para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la ATIII. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A la dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la

actividad fibrinolítica.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Estudios clínicos

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores se realizó tratando a dichos pacientes hasta 9 días

El programa clínico de fondaparinux fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV), por ej. trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal y embolismo pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron más de 8.000 pacientes (fractura de cadera -1.711, prótesis de cadera -5.829, cirugía mayor de rodilla -1.367). Se comparó la administración de 2,5 mg de fondaparinux una vez al día iniciada 6-8 horas tras la intervención, con la administración de 40 mg de enoxaparina una vez al día iniciada 12 horas antes de la intervención, ó 30 mg 2 veces al día iniciada de 12-24 horas tras la intervención.

En un análisis global de estos estudios la posología recomendada de fondaparinux frente a enoxaparina se asoció con una disminución significativa (54 % - 95 % CI, 44 % ; 63 %) en la incidencia de ETV evaluada hasta el día 11 tras la intervención, independientemente del tipo de cirugía realizada. La mayoría de los eventos se diagnosticaron por una venografía preestablecida y consistieron principalmente en TVP distal, si bien la incidencia de TVP proximal también se redujo significativamente. La incidencia de ETV sintomáticos, incluyendo EP no era significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

En los estudios frente a 40 mg de enoxaparina una vez al día, iniciada la administración 12 horas antes de la intervención, se observaron hemorragias mayores en el 2,8 % de los pacientes tratados con fondaparinux a la dosis recomendada, frente a un 2,6 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera se realizó tratando a dichos pacientes hasta 24 días tras un tratamiento inicial preventivo de una semana

737 pacientes, previamente sometidos a cirugía de fractura de cadera, participaron en un ensayo clínico randomizado y doble-ciego a los que se administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día durante 7 +/- 1 día. Al final de este período, 656 pacientes se randomizaron y fueron tratados con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o placebo, durante un período adicional de 21 +/- 2 días.

Fondaparinux proporcionó una reducción significativa en la incidencia global de Eventos Tromboembólicos Venosos en comparación con placebo [3 pacientes (1,4 %) *versus* 77 pacientes (35 %), respectivamente]. La mayoría de Eventos Tromboembólicos Venosos notificados (70/80) fueron casos de TVP asintomática detectadas por venografía. Fondaparinux también proporcionó una reducción significativa en la incidencia de TVP sintomática (TVP, y/o EP) [1 (0,3 %) *versus* 9 (2,7 %) pacientes, respectivamente] incluyendo dos casos de EP mortal notificados en el grupo placebo. Se ha observado hemorragia no mortal en la zona quirúrgica en 8 pacientes tratados con fondaparinux a 2,5 mg (2,4 %) en comparación con 2 pacientes tratados con placebo (0,6 %).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía por cáncer abdominal

En un estudio clínico doble ciego y randomizado, 2.927 pacientes se trataron con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o dalteparina 5.000 UI una vez al día, con una inyección preoperatorio de 2.500 UI y una primera inyección postoperatorio de 2.500 UI, durante un periodo de 7±2 días. Las principales cirugías fueron colónica/rectal, gástrica, hepática, colecistectomía y otras biliares. El 69 % de los pacientes fueron operados por cáncer. No se incluyó en este estudio a pacientes sometidos a cirugía urológica (excepto renal), ginecológica, laparoscópica o vascular.

En este estudio, la incidencia de ETV totales fue de un 4,6 % (47/1.027) con fondaparinux en comparación con un 6,1 % (62/1.021) con dalteparina: reducción de odds ratio [95 %CI]=-25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. La diferencia en las tasas de ETV totales entre los grupos tratados, que no fue estadísticamente significativa, se debió principalmente a la reducción en la TVP distal asintomática. La incidencia de TVP sintomática fue similar entre los grupos tratados: 6 pacientes (0,4 %) en el grupo de fondaparinux frente a 5 pacientes (0,3 %) en el grupo de dalteparina. En el subgrupo mayor de pacientes sometidos a cirugía por cáncer (69 % de la población tratada), la tasa de ETV fue un 4,7 % en el grupo de fondaparinux frente a un 7,7 % en el grupo de dalteparina.

Se observó hemorragia grave en un 3,4 % de los pacientes en el grupo de fondaparinux y en un 2,4 % del grupo de dalteparina.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida durante la enfermedad aguda

En un estudio clínico aleatorio a doble ciego se trataron a 839 pacientes con fondaparinux 2,5 mg o placebo una vez al día durante un periodo de 6 a 14 días. Este estudio incluyó a pacientes no quirúrgicos inmovilizados con enfermedad aguda, de edad ≥ 60 años, que requerían reposo en cama durante al menos 4 días, y hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase III/IV y/o enfermedad respiratoria aguda y/o alteración aguda infecciosa o inflamatoria. Fondaparinux redujo significativamente la incidencia global de ETV en comparación con placebo [18 pacientes (5,6 %) vs 34 pacientes (10,5 %), respectivamente]. La mayoría de eventos fueron una TVP distal asintomática. Fondaparinux también redujo significativamente la incidencia de EP fatal adjudicado [0 pacientes (0,0 %) vs 5 pacientes (1,2 %) respectivamente]. Se observó hemorragia grave en 1 paciente (0,2 %) de cada grupo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$ media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de $C_{\max}$ se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del estado estacionario después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la $C_{\max}$ y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Excreción/ Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado fondaparinux en esta población.

Pacientes ancianos

La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos. En pacientes de más de 75 años de edad sometidos a cirugía ortopédica, el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años.

Insuficiencia renal

En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Sexo

Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza

No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Peso corporal

El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de fondaparinux en la insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales no son suficientes en lo que se refiere a efectos sobre la toxicidad reproductiva, debido a lo limitado de la exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Agua para preparaciones inyectables,
Acido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero bromobutilo o clorobutilo."

QUIXIDAR está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas, provistas de un sistema de seguridad automático de color amarillo. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto.

El sistema de protección de la aguja de la jeringa precargada de Quixidar se ha diseñado con un sistema de seguridad automático para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/005-008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002
Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 2,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s): contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer (ver sección 5.1).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en pacientes en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.) (ver secciones 4.4 y 5.1)

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de perfusión.

4.2 Posología y forma de administración

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica.-La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe

considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales (ver sección 5.1).

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días (ver sección 5.1).

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica local, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux (ver sección 4.4). El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica local, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux (ver sección 4.4). El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IAMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

En pacientes con IAMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

Poblaciones especiales

Prevención de ETV tras Cirugía

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes ≥ 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

- *Profilaxis de ETV* - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones

4.4 y 5.2). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50 ml/min).

- *Tratamiento de AI/IMSEST e IAMCEST* – fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

- *Administración subcutánea*

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

- *Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IAMCEST)*

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 ó 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa precargada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux no debe administrarse por vía intramuscular.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la prevención de ETV, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con

precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IAMCEST, fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

ICP y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IAMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP. Por ello se debe utilizar HNF de acuerdo con la práctica médica local (ver sección 4.2).

Hay pocos datos sobre el uso de HNF durante ICP no-primaria en pacientes tratados con fondaparinux (ver sección 5.1). En los pacientes sometidos a ICP no-primaria entre 6 y 24 horas después de la última dosis de fondaparinux, la mediana de la dosis de HNF fue de 8.000 UI y la incidencia de hemorragia grave fue de un 2% (2/98). En los pacientes sometidos a ICP no-primaria en las 6 horas posteriores a la administración de la última dosis de fondaparinux, la mediana de la dosis de HNF fue de 5.000 UI y la incidencia de hemorragia grave fue de un 4,1% (2/49).

Los ensayos clínicos han revelado que existe un riesgo bajo de formación de trombos en el catéter guía, pero que se ve aumentado en pacientes tratados con fondaparinux como tratamiento anticoagulante durante la ICP en comparación con el grupo control. Las incidencias en ICP no-primaria en AI/IMSEST fueron del 1,0% vs 0,3% (fondaparinux vs enoxaparina) y en ICP primaria en IAMCEST fueron del 1,2% vs 0% (fondaparinux vs control).

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural ó punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. (ver sección 5.2). Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes. (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- *Profilaxis de VTE* - Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento

de creatinina menor de 30 ml/min.

- *Tratamiento de AI/IMSEST e IAMCEST* - Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IAMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos (ver secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia hepática grave

No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina tipo II. No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con HIT tipo II.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico ó con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana

- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Para la prevención de ETV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras: $\geq 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
Infecciones e infestaciones	Raras: infección de la herida postoperatoria	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacción alérgica	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasemia	-
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, dolor de cabeza, confusión	-
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: disnea, tos	Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	Poco frecuentes: dolor torácico
--	--	---------------------------------

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV.

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IAMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) hasta el Día 9 incluido. En el ensayo fase III en IAMCEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control [HNF/placebo]) hasta el Día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en IAMCEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. No existe antídoto conocido para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la ATIII. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A la dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Estudios clínicos

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores se realizó tratando a dichos pacientes hasta 9 días

El programa clínico de fondaparinux fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV), por ej. trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal y embolismo pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron más de 8.000 pacientes (fractura de cadera -1.711, prótesis de cadera -5.829, cirugía mayor de rodilla -1.367). Se comparó la administración de 2,5 mg de fondaparinux una vez al día iniciada 6-8 horas tras la intervención, con la administración de 40 mg de enoxaparina una vez al día iniciada 12 horas antes de la intervención, ó 30 mg 2 veces al día iniciada de 12-24 horas tras la intervención.

En un análisis global de estos estudios la posología recomendada de fondaparinux frente a enoxaparina se asoció con una disminución significativa (54 % - 95 % CI, 44 % ; 63 %) en la incidencia de ETV evaluada hasta el día 11 tras la intervención, independientemente del tipo de cirugía realizada. La mayoría de los eventos se diagnosticaron por una venografía preestablecida y consistieron principalmente en TVP distal, si bien la incidencia de TVP proximal también se redujo significativamente. La incidencia de ETV sintomáticos, incluyendo EP no era significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

En los estudios frente a 40 mg de enoxaparina una vez al día, iniciada la administración 12 horas antes de la intervención, se observaron hemorragias mayores en el 2,8 % de los pacientes tratados con fondaparinux a la dosis recomendada, frente a un 2,6 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera se realizó tratando a dichos pacientes hasta 24 días tras un tratamiento inicial preventivo de una semana

737 pacientes, previamente sometidos a cirugía de fractura de cadera, participaron en un ensayo clínico randomizado y doble-ciego a los que se administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día durante 7 +/- 1 día. Al final de este período, 656 pacientes se randomizaron y fueron tratados con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o placebo, durante un período adicional de 21 +/- 2 días.

Fondaparinux proporcionó una reducción significativa en la incidencia global de Eventos Tromboembólicos Venosos en comparación con placebo [3 pacientes (1,4 %) versus 77 pacientes (35 %), respectivamente]. La mayoría de Eventos Tromboembólicos Venosos notificados (70/80) fueron casos de TVP asintomática detectadas por venografía. Fondaparinux también proporcionó una reducción significativa en la incidencia de TVP sintomática (TVP, y/o EP) [1 (0,3 %) versus 9 (2,7 %) pacientes, respectivamente] incluyendo dos casos de EP mortal notificados en el grupo placebo. Se ha observado hemorragia no mortal en la zona quirúrgica en 8 pacientes tratados con fondaparinux a 2,5 mg (2,4 %) en comparación con 2 pacientes tratados con placebo (0,6 %).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía por cáncer abdominal

En un estudio clínico doble ciego y randomizado, 2.927 pacientes se trataron con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o dalteparina 5.000 UI una vez al día, con una inyección preoperatorio de 2.500 UI y una primera inyección postoperatorio de 2.500 UI, durante un periodo de 7±2 días. Las principales cirugías fueron colónica/rectal, gástrica, hepática, colecistectomía y otras biliares. El 69 % de los pacientes fueron operados por cáncer. No se incluyó en este estudio a pacientes sometidos a cirugía urológica (excepto renal), ginecológica, laparoscópica o vascular.

En este estudio, la incidencia de ETV totales fue de un 4,6 % (47/1.027) con fondaparinux en

comparación con un 6,1 % (62/1.021) con dalteparina: reducción de odds ratio [95 %CI]=-25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. La diferencia en las tasas de ETV totales entre los grupos tratados, que no fue estadísticamente significativa, se debió principalmente a la reducción en la TVP distal asintomática. La incidencia de TVP sintomática fue similar entre los grupos tratados: 6 pacientes (0,4 %) en el grupo de fondaparinux frente a 5 pacientes (0,3 %) en el grupo de dalteparina. En el subgrupo mayor de pacientes sometidos a cirugía por cáncer (69 % de la población tratada), la tasa de ETV fue un 4,7 % en el grupo de fondaparinux frente a un 7,7 % en el grupo de dalteparina.

Se observó hemorragia grave en un 3,4 % de los pacientes en el grupo de fondaparinux y en un 2,4 % del grupo de dalteparina.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida durante la enfermedad aguda

En un estudio clínico aleatorio a doble ciego se trataron a 839 pacientes con fondaparinux 2,5 mg o placebo una vez al día durante un periodo de 6 a 14 días. Este estudio incluyó a pacientes no quirúrgicos inmovilizados con enfermedad aguda, de edad ≥ 60 años, que requerían reposo en cama durante al menos 4 días, y hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase III/IV y/o enfermedad respiratoria aguda y/o alteración aguda infecciosa o inflamatoria. Fondaparinux redujo significativamente la incidencia global de ETV en comparación con placebo [18 pacientes (5,6 %) vs 34 pacientes (10,5 %), respectivamente]. La mayoría de eventos fueron una TVP distal asintomática. Fondaparinux también redujo significativamente la incidencia de EP fatal adjudicado [0 pacientes (0,0 %) vs 5 pacientes (1,2 %), respectivamente]. Se observó hemorragia grave en 1 paciente (0,2 %) de cada grupo.

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)

OASIS 5 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, en el que se comparó la administración de fondaparinux 2,5 mg una vez al día por vía subcutánea con la administración de enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea, en aproximadamente 20.000 pacientes con AI/IMSEST. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico estándar para AI/IMSEST, con un 34% de los pacientes sometidos a ICP y un 9% sometidos a CABG. La duración media del tratamiento fue de 5,5 días en el grupo de fondaparinux y 5,2 días en el grupo de enoxaparina. Los pacientes sometidos a ICP recibieron o fondaparinux intravenoso (pacientes en el grupo de fondaparinux) o HNF intravenosa ajustada según el peso (pacientes en el grupo de enoxaparina) como tratamiento complementario, y dependiendo de cuando se hubiera administrado la última dosis subcutánea y de si estaba planificado el uso de inhibidores GP IIb/IIIa. La edad media de los pacientes fue 67 años, y aproximadamente el 60% tenía al menos 65 años. Aproximadamente el 40% y el 17% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre ≥ 50 y < 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre ≥ 30 y < 50 ml/min), respectivamente.

La variable principal compuesta fue muerte, infarto de miocardio (IM) e isquemia refractaria (IR) en los 9 días siguientes a la aleatorización. En el grupo de pacientes que recibió fondaparinux, el 5,8% sufrió un acontecimiento a Día 9 comparado con el 5,7% del grupo de pacientes tratado con enoxaparina [hazard ratio (razón de riesgo): 1,01; IC del 95%: 0,90-1,13 valor de p de no inferioridad =0,003].

En el Día 30 la incidencia de todas las causas de mortalidad se redujo significativamente de 3,5% en el grupo tratado con enoxaparina a 2,9% en el grupo que recibía fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,83; IC del 95%: 0,71-0,97; p=0,02]. Los efectos sobre las incidencia de IM e IR no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos tratados con fondaparinux y enoxaparina.

La incidencia en el Día 9 de hemorragia grave en pacientes tratados fondaparinux y con enoxaparina fue de un 2,1% y de un 4,1%, respectivamente [hazard ratio (razón de riesgo): 0,52; IC del 95%: 0,44-0,61; p<0,001].

Los resultados de eficacia y de hemorragia grave fueron consistentes entre subgrupos pre-definidos

tales como ancianos, pacientes con insuficiencia renal, tratamientos concomitantes con inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, tienopiridinas o inhibidores GP IIb/IIIa).

En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP tratados con fondaparinux o enoxaparina, un 8,8% y un 8,2% de los pacientes, respectivamente, experimentaron muerte/IM/IR en los 9 días tras la aleatorización [hazard ratio (razón de riesgo): 1,08; IC del 95%: 0,92-1,27]. En este subgrupo, la incidencia de hemorragia grave en pacientes tratados con fondaparinux o enoxaparina fue de un 2,2% y 5,0%, respectivamente, en el día 9 de tratamiento [hazard ratio (razón de riesgo): 0,43; IC del 95%: 0,33-0,57].

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

OASIS 6 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad en el que se comparó la administración de fondaparinux 2,5 mg, una vez al día, con el tratamiento habitual (placebo (47%) o HNF (53%)) en aproximadamente 12.000 pacientes con IAMCEST. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico estándar para IAMCEST, incluyendo ICP primaria (31%), trombolíticos (45%) o sin reperusión (24%). El 84% de los pacientes tratados con trombolíticos, recibió algún agente específico de tipo distinto a la fibrina (principalmente estreptoquinasa). La duración media del tratamiento fue de 6,2 días en el grupo de fondaparinux. La edad media de los pacientes fue 61 años y aproximadamente el 40% de los pacientes tenía al menos 65 años. Aproximadamente el 40% y el 14% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre ≥ 50 y < 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre ≥ 30 y < 50 ml/min), respectivamente.

La variable principal compuesta fue muerte e infarto de miocardio recurrente (IM-re) en los 30 días siguientes a la aleatorización. La incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de 11,1% en el grupo control a 9,7% en el grupo que recibía fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,86; IC al 95%: 0,77-0,96, $p=0,008$]. En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y placebo [(pacientes tratados con trombolíticos no específicos para fibrina (77,3%), sin reperusión (22%), trombolíticos específicos para fibrina (0,3%), ICP primaria (0,4%)], la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de un 14,0% en el grupo placebo a un 11,3% [hazard ratio (razón de riesgo): 0,80; IC al 95%: 0,69-0,93, $p=0,003$]. En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y HNF [(pacientes tratados con ICP primaria (58,5%), trombolíticos específicos para fibrina (13%), trombolíticos no específicos para fibrina (2,6%) y sin reperusión (25,9%)], los efectos de fondaparinux y HNF en la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 no fueron estadísticamente diferentes: 8,3% vs 8,7% respectivamente [hazard ratio (razón de riesgo): 0,94; IC al 95%: 0,79-1,11, $p=0,460$]. Sin embargo, en aquellos pacientes de este subgrupo que fueron sometidos a trombolisis o no tuvieron reperusión (aquellos pacientes no sometidos a ICP primaria), la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente del 14,3% en el grupo de HNF a 11,5% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,64-0,98, $p=0,03$].

La incidencia de todas las causas de mortalidad también se redujo en el Día 30 de 8,9% en el grupo control a 7,8% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,87; IC al 95%: 0,77-0,98, $p=0,02$]. La diferencia en mortalidad fue estadísticamente significativa en el subgrupo predefinido 1 (placebo como comparador) pero no lo fue en el subgrupo predefinido 2 (HNF como comparador). El beneficio observado sobre la mortalidad en el grupo de fondaparinux se mantuvo hasta el final del periodo de seguimiento el Día 180.

En aquellos pacientes revascularizados con un trombolítico, fondaparinux redujo significativamente la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 de 13,6% en el grupo control a 10,9% [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,68-0,93, $p=0,003$]. Entre los pacientes que inicialmente no fueron sometidos a reperusión, la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de 15% en el grupo control a 12,1% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,65-0,97, $p=0,023$]. En pacientes sometidos a ICP primaria, la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos [6,0% en el grupo de fondaparinux vs 4,8 en el grupo control; hazard ratio (razón de riesgo): 1,26; IC al 95%: 0,96-1,66].

En el Día 9 de tratamiento, un 1,1% de los pacientes tratados con fondaparinux y un 1,4% de los pacientes del grupo control sufrieron una hemorragia grave. De entre los pacientes que recibieron trombolíticos, se produjo hemorragia grave en un 1,3% de los que estaban en tratamiento con fondaparinux y en un 2,0% de los pertenecientes al grupo control. En los pacientes que inicialmente no recibieron reperfusion, la incidencia de hemorragia grave fue de un 1,2% para fondaparinux vs. 1,5% para los controles. La incidencia de hemorragia grave en los pacientes sometidos a ICP primaria fue de un 1,0% para fondaparinux vs 0,4% para los controles.

Los resultados de eficacia y de hemorragia grave fueron consistentes entre subgrupos predefinidos tales como ancianos, pacientes con insuficiencia renal, tratamientos concomitantes con inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, tienopiridinas).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max} media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C_{max} se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Tras la administración subcutánea de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos en el estado estacionario después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) y C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Excreción/Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado fondaparinux en esta población.

Pacientes ancianos

La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos. En pacientes de más de 75 años de edad sometidos a cirugía ortopédica, el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años.

Insuficiencia renal

En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Sexo

Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza

No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Peso corporal

El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de fondaparinux en la insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales no son suficientes en lo que se refiere a efectos sobre la toxicidad reproductiva, debido a lo limitado de la exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Agua para preparaciones inyectables,
Ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Si se añade fondaparinux sódico a una solución salina al 0,9% en una minibolsa, esta deberá ser administrada preferiblemente de manera inmediata, si bien puede almacenarse a temperatura ambiente hasta 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero bromobutilo o clorobutilo."

QUIXIDAR está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas, provistas de un sistema de seguridad automático de color azul. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica. La administración intravenosa debe realizarse a través de una vía intravenosa ya existente, bien de manera directa, o utilizando una minibolsa que contenga un pequeño volumen (25 ó 50 ml) de suero salino al 0,9%.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración mediante inyección subcutánea se recogen en el prospecto del producto.

El sistema de protección de la aguja de la jeringa precargada de Quixidar se ha diseñado con un sistema de seguridad automático para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/001-004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002

Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 5 mg/0,4 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 5 mg de fondaparinux sódico en 0,4 ml de solución inyectable.

Excipiente(s): contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.4).

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. (ver sección 5.2). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (ver secciones 4.2 , 4.3 y 5.2). No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no reacciona de forma cruzada con suero de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II. No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos realizados con fondaparinux, los anticoagulantes orales (warfarina) no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux; a la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en la actividad anticoagulante monitorizada (INR) de warfarina.

Los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no

interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras: $\geq 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuentes:</i> hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero-vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones). <i>Poco frecuentes:</i> anemia, trombocitemia <i>Raras:</i> otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras:</i> reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Raras:</i> aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor de cabeza <i>Raras:</i> , mareos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Poco frecuentes:</i> función hepática alterada.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Raras:</i> rash eritematoso
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor, edema <i>Raras:</i> reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se desconoce antídoto para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (antitrombina). Por su unión selectiva a la antitrombina, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A las dosis utilizadas para el tratamiento, fondaparinux no afecta, de forma clínicamente relevante, los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA),

tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPA. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (INR) de warfarina.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Estudios clínicos

El programa clínico de fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP). En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron alrededor de 4.874 pacientes.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda

En un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un INR de 2-3. El primer endpoint de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9 % y 4,1 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,1 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del Embolismo Pulmonar

Se realizó un ensayo clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammaografía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computerizada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombolisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes randomizados podrían haber sido pretratados con HNF pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con heparina no fraccionada administrada IV en bolus (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPA entre 1,5 – 2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes fueron tratados durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuaron durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un INR de 2-3. El endpoint primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a la heparina no fraccionada (incidencia TEV 3,8 % y 5,0 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,3 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de

fondaparinux cuantificadas vía actividad anti factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$ media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de $C_{\max}$ se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del steady state después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la $C_{\max}$ y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes con TEV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para $C_{\max}$ (mg/l), y 0,24 y 0,95 para $C_{\min}$ (mg/l).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la antitrombina, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Excreción/ Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - No se ha estudiado fondaparinux en esta población.

Pacientes ancianos - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Insuficiencia hepática - No se ha evaluado la farmacocinética de fondaparinux en la insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción no revelan un riesgo especial pero no proporcionaron una documentación adecuada en los márgenes de seguridad debido a la limitada exposición en las especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Agua para preparaciones inyectables,
Ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero clorobutilo."

QUIXIDAR 5 mg/0,4 ml está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas, provistas de un sistema de seguridad automático de color naranja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto.

La jeringa precargada de Quixidar se ha diseñado con un sistema de seguridad automático para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento es de un solo uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002

Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 7,5 mg de fondaparinux sódico en 0,6 ml de solución inyectable.

Excipiente(s): contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.4).

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. (ver sección 5.2). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (ver secciones 4.2 , 4.3 y 5.2). No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no reacciona de forma cruzada con suero de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II. No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos realizados con fondaparinux, los anticoagulantes orales (warfarina) no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux; a la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en la actividad anticoagulante monitorizada (INR) de warfarina.

Los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no

interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras: $\geq 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuentes:</i> hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero-vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones). <i>Poco frecuentes:</i> anemia, trombocitemia <i>Raras:</i> otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras:</i> reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Raras:</i> aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor de cabeza <i>Raras:</i>, mareos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Poco frecuentes:</i> función hepática alterada.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Raras:</i> rash eritematoso
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor, edema <i>Raras:</i> reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se desconoce antídoto para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (antitrombina). Por su unión selectiva a la antitrombina, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A las dosis utilizadas para el tratamiento, fondaparinux no afecta, de forma clínicamente relevante, los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA),

tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPA. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (INR) de warfarina.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Estudios clínicos

El programa clínico de fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP). En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron alrededor de 4.874 pacientes.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda

En un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un INR de 2-3. El primer endpoint de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9 % y 4,1 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,1 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del Embolismo Pulmonar

Se realizó un ensayo clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammagrafía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computerizada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombolisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes randomizados podrían haber sido pretratados con HNF pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con heparina no fraccionada administrada IV en bolus (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPA entre 1,5 – 2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes fueron tratados durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuaron durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un INR de 2-3. El endpoint primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a la heparina no fraccionada (incidencia TEV 3,8 % y 5,0 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,3 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de

fondaparinux cuantificadas vía actividad anti factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$ media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de $C_{\max}$ se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del steady state después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la $C_{\max}$ y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes con TEV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para $C_{\max}$ (mg/l), y 0,24 y 0,95 para $C_{\min}$ (mg/l).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la antitrombina, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Excreción/Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - No se ha estudiado fondaparinux en esta población.

Pacientes ancianos - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Insuficiencia hepática - No se ha evaluado la farmacocinética de fondaparinux en la insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción no revelan un riesgo especial pero no proporcionaron una documentación adecuada en los márgenes de seguridad debido a la limitada exposición en las especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Agua para preparaciones inyectables,
Ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero clorobutilo."

QUIXIDAR 7,5 mg/0,6 ml está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas, provistas de un sistema de seguridad automático de color rojo oscuro. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto.

La jeringa precargada de Quixidar se ha diseñado con un sistema de seguridad automático para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento es de un solo uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002

Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 10 mg/0,8 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 10 mg de fondaparinux sódico en 0,8 ml de solución inyectable.

Excipiente(s): contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El período medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.4).

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática

grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. (ver sección 5.2). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no reacciona de forma cruzada con suero de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II. No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos realizados con fondaparinux, los anticoagulantes orales (warfarina) no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux; a la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en la actividad anticoagulante monitorizada (INR) de warfarina.

Los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no

interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muy raras: $\geq 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuentes:</i> hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero-vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones). <i>Poco frecuentes:</i> anemia, trombocitemia <i>Raras:</i> otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras:</i> reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Raras:</i> aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor de cabeza <i>Raras:</i>, mareos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>Poco frecuentes:</i> función hepática alterada.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Raras:</i> rash eritematoso
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Poco frecuentes:</i> dolor, edema <i>Raras:</i> reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se desconoce antídoto para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico.
Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (antitrombina). Por su unión selectiva a la antitrombina, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A las dosis utilizadas para el tratamiento, fondaparinux no afecta, de forma clínicamente relevante, los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA),

tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPA. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (INR) de warfarina.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

Estudios clínicos

El programa clínico de fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP). En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron alrededor de 4.874 pacientes.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda

En un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un INR de 2-3. El primer endpoint de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9 % y 4,1 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,1 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del Embolismo Pulmonar

Se realizó un ensayo clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammagrafía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computerizada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombolisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes randomizados podrían haber sido pretratados con HNF pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con heparina no fraccionada administrada IV en bolus (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPA entre 1,5 – 2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes fueron tratados durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuaron durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un INR de 2-3. El endpoint primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a la heparina no fraccionada (incidencia TEV 3,8 % y 5,0 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,3 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de

fondaparinux cuantificadas vía actividad anti factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$ media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de $C_{\max}$ se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del steady state después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la $C_{\max}$ y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal $\geq$ 50 kg, $\leq$ 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes con TEV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) y $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para $C_{\max}$ (mg/l), y 0,24 y 0,95 para $C_{\min}$ (mg/l).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la antitrombina, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Metabolismo

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Excreción/Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - No se ha estudiado fondaparinux en esta población.

Pacientes ancianos - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en ancianos. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Insuficiencia hepática - No se ha evaluado la farmacocinética de fondaparinux en la insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción no revelan un riesgo especial pero no proporcionaron una documentación adecuada en los márgenes de seguridad debido a la limitada exposición en las especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Agua para preparaciones inyectables,
Ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero clorobutilo."

QUIXIDAR 10 mg/0,8 ml está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas, provistas de un sistema de seguridad automático de color violeta. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto.

La jeringa precargada de Quixidar se ha diseñado con un sistema de seguridad automático para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento es de un solo uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002

Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a receta médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia está implantado y funcionando antes y durante la comercialización del medicamento, tal y como está descrito en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, en su versión de junio de 2006.

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades de farmacovigilancia adicionales detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se ha acordado en la versión 1.2 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, así como cualquier actualización posterior del PGR acordada con el CHMP.

El PGR actualizado debe presentarse junto con el próximo Informe Periódico de Seguridad (IPS), de acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano.

Además, se debe presentar un PGR actualizado en los siguientes casos:

- Cuando se disponga de nueva información que pueda tener un impacto en las Especificaciones de Seguridad vigentes, el Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- En los 60 días siguientes a los hitos importantes especificados en los planes (de farmacovigilancia o de minimización de riesgos)
- A petición de la EMEA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml solución inyectable
Fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,3 ml) contiene 1,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/005- 2 jeringas precargadas
EU/1/02/207/006- 7 jeringas precargadas
EU/1/02/207/007- 10 jeringas precargadas
EU/1/02/207/008- 20 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

quixidar
1,5 mg-0,3 ml
solución inyectable

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml inyectable

Fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES
--

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml solución inyectable
Fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,5 ml) contiene 2,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/001 – 2 jeringas precargadas
EU/1/02/207/002 – 7 jeringas precargadas
EU/1/02/207/003 – 10 jeringas precargadas
EU/1/02/207/004 – 20 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

quixidar
2,5 mg-0,5 ml
solución inyectable

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES
--

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 5 mg/0,4 ml solución inyectable
Fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,4 ml) contiene 5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Peso corporal inferior a 50 kg.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/009 – 2 jeringas precargadas
EU/1/02/207/010 – 7 jeringas precargadas
EU/1/02/207/011 – 10 jeringas precargadas
EU/1/02/207/018 – 20 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

quixidar
5 mg/0,4 ml
solucion inyectable

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Quixidar 5 mg/0,4 ml inyectable
Fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES
--

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml solución inyectable
Fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,6 ml) contiene 7,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Peso corporal entre 50 y 100 kg.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/012 – 2 jeringas precargadas
EU/1/02/207/013 – 7 jeringas precargadas
EU/1/02/207/014 – 10 jeringas precargadas
EU/1/02/207/019 – 20 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

quixidar
7,5 mg/0,6 ml
solucion inyectable

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES
--

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quixidar 10 mg/0,8 ml solución inyectable
Fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,8 ml) contiene 10 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Peso corporal superior a 100 kg.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/207/015 – 2 jeringas precargadas
EU/1/02/207/016 – 7 jeringas precargadas
EU/1/02/207/017 – 10 jeringas precargadas
EU/1/02/207/020 – 20 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

quixidar
10 mg/0,8 ml
solución inyectable

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
JERINGA PRECARGADA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Quixidar 10 mg/0,8 ml inyectable
Fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES
--

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml solución inyectable fondaparinux sódico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Quixidar y para qué se utiliza**
2. **Antes de utilizar Quixidar**
3. **Cómo utilizar Quixidar**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Quixidar**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES QUIXIDAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Quixidar es un medicamento que contribuye a evitar que se formen coágulos en los vasos sanguíneos (un agente antitrombótico).

Quixidar contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “diez-A” en la sangre y, por tanto previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (trombos) en los vasos sanguíneos.

Quixidar se utiliza para:

- evitar la formación de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas o pulmones tras cirugía ortopédica, tal como cirugía de cadera o rodilla, o cirugía abdominal
- prevenir la formación de coágulos sanguíneos durante y poco después de un periodo de movilidad restringida debido a una enfermedad aguda.

2. ANTES DE UTILIZAR QUIXIDAR

No use Quixidar:

- **si es alérgico (hipersensible)** a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de Quixidar
- **si está sangrando de forma importante**
- **si padece una infección bacteriana del corazón**
- **si padece una enfermedad renal muy grave.**

→ **Informe a su médico** si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted **no** debe utilizar Quixidar.

Tenga especial cuidado con Quixidar:

Antes de utilizar Quixidar, su médico tiene que saber:

- **si presenta un riesgo de sangrado incontrolado (hemorragia)**, tal como:
 - **úlceras gástricas**
 - **trastornos hemorrágicos**
 - **sangrado en el cerebro reciente (hemorragia intracraneal)**

- **cirugía reciente cerebral, de columna vertebral u oftalmológica**
 - **si presenta una enfermedad hepática grave**
 - **si presenta una enfermedad renal**
 - **si tiene 75 años o más**
 - **si pesa menos de 50 kg**
- **Informe a su médico** si le afecta alguna de estas situaciones.

Niños

Quixidar no se ha probado en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente **otros medicamentos**, incluso los adquiridos sin receta. El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Quixidar o verse afectados por Quixidar.

Embarazo y lactancia

Quixidar no debe recetarse a mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Quixidar. Si está **embarazada**, cree que puede estarlo, o si está en periodo de **lactancia**:

→ **informe a su médico o farmacéutico.**

Quixidar

Información importante sobre alguno de los componentes de Quixidar

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. CÓMO UTILIZAR QUIXIDAR

Siga exactamente las instrucciones de administración de Quixidar indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal es de 2,5 mg una vez al día.

La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día, inyectada aproximadamente a la misma hora cada día.

Si padece una enfermedad del riñón, la dosis puede reducirse a 1,5 mg una vez al día.

Cómo administrar Quixidar

- Quixidar se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están pre-cargadas con la dosis exacta que usted necesita. Hay diferentes jeringas para las dosis de 2,5 mg y 1,5 mg. **Para una descripción detallada del modo de empleo de Quixidar vea el final del prospecto.**
- **No inyectar Quixidar en un músculo.**

Durante cuánto tiempo debe utilizar Quixidar

Debe utilizar Quixidar durante el periodo de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Quixidar le previene de sufrir una enfermedad importante.

Si se inyecta más Quixidar del que debiera

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un mayor riesgo de sangrado.

Si olvidó usar Quixidar

- **Administre la dosis tan pronto como la recuerde. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**
- **En caso de duda, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si interrumpe el tratamiento con Quixidar

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, corre el riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón. **Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Quixidar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 100 pacientes** tratados con Quixidar.

- **sangrado** (por ejemplo de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago existente o de la nariz, encías)
- **anemia** (una reducción en el número de glóbulos rojos)

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 pacientes** tratados con Quixidar.

- moratones o hinchazón (*edema*)
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)
- dolor en el pecho
- dificultad al respirar
- erupción cutánea o picor en la piel
- exudación de la herida de la operación
- fiebre
- reducción o aumento del número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 pacientes** tratados con Quixidar.

- reacción alérgica
- sangrado interno en el cerebro o abdomen
- ansiedad o confusión
- dolor de cabeza
- desmayo o mareo, tensión baja
- somnolencia o cansancio
- rubor
- tos
- dolor de piernas o dolor de estómago
- diarrea o estreñimiento
- indigestión
- infección de heridas
- incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado) en la sangre
- reducción del potasio en sangre

Si sufre efectos adversos

→ **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

5. CONSERVACIÓN DE QUIXIDAR

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños
- No congelar
- No es necesario conservar Quixidar en la nevera.

No utilice Quixidar:

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche
- si nota que hay partículas en la solución, o si la solución está decolorada
- si observa que la jeringa está dañada
- si ha abierto la jeringa y no la va a utilizar inmediatamente.

Eliminación de jeringas:

Los medicamentos y las jeringas **no** se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Quixidar

- El principio activo es 1,5 mg de fondaparinux sódico en 0,3 ml de solución inyectable
- Los demás componentes son cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH

Quixidar no contiene ningún producto de animales.

Aspecto del producto y contenido del envase

Quixidar es una solución inyectable transparente e incolora. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad automático que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso. Se presenta en envases de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/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.
Тел.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

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 11
repcia.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

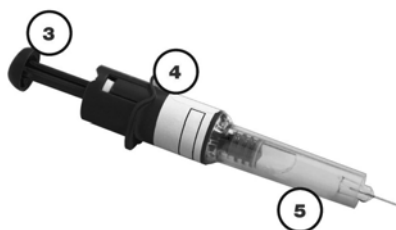
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Las diferentes partes de la jeringa de seguridad de Quixidar son las siguientes:

- ① Protector rígido de la aguja
- ② Capuchón del émbolo
- ③ Émbolo
- ④ Zona de sujeción (con los dedos)
- ⑤ Capuchón de seguridad de la aguja



Jeringa ANTES DEL USO



Jeringa DESPUÉS DEL USO



DESCRIPCIÓN DEL MODO DE EMPLEO DE QUIXIDAR

Instrucciones de uso

1. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla.

2. Saque la jeringa del envase y revise que:

- no ha pasado la fecha de caducidad
- la solución es transparente e incolora y no contiene partículas
- la jeringa no ha sido abierta o dañada

3. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

Seleccione un punto en la zona inferior del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (dibujo A).

Para cada inyección **alterne el lado izquierdo y derecho** de la zona inferior del abdomen. Esto ayudará a reducir las molestias en el lugar de inyección.

Si no es posible la inyección en la zona inferior del abdomen, pregunte a su médico.



Dibujo A

4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano.

Retire, estirándolo, el capuchón que protege al émbolo (dibujo B).

Deseche el capuchón del émbolo.

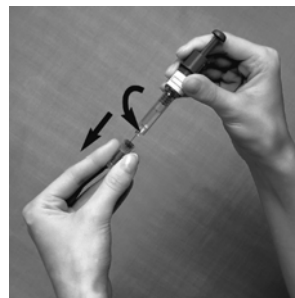


Dibujo B

6. Retire el protector de la aguja: primero girándolo y luego tirando hacia fuera desde el cuerpo de la jeringa (dibujo C). **Deseche el protector de la aguja.**

Nota importante

- **No toque la aguja** e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
- Es habitual hallar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. **No trate de eliminar esta burbuja de aire antes de aplicar la inyección** ya que se podría perder parte del medicamento.



Dibujo C

7. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (dibujo D).



Dibujo D

8. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo formando un ángulo recto (dibujo E).



Dibujo E

9. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo. Esto activará el sistema automático de protección de la aguja (dibujo F).



Dibujo F

10. Suelte el émbolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedará bloqueada permanentemente (dibujo G).



Dibujo G

*No deposite la aguja empleada en el cubo de la basura. **Deséchela siguiendo las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico.***

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml solución inyectable fondaparinux sódico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Quixidar y para qué se utiliza**
2. **Antes de utilizar Quixidar**
3. **Cómo utilizar Quixidar**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Quixidar**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES QUIXIDAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Quixidar es un medicamento que contribuye a evitar que se formen coágulos en los vasos sanguíneos (un agente antitrombótico).

Quixidar contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “diez-A” en la sangre y, por tanto previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (trombos) en los vasos sanguíneos.

Quixidar se utiliza para:

- evitar la formación de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas o pulmones tras cirugía ortopédica, tal como cirugía de cadera o rodilla, o cirugía abdominal
- prevenir la formación de coágulos sanguíneos durante y poco después de un periodo de movilidad restringida debido a una enfermedad aguda
- tratar algunos tipos de ataque al corazón y angina grave (dolor causado por un estrechamiento de las arterias del corazón).

2. ANTES DE UTILIZAR QUIXIDAR

No use Quixidar

- **si es alérgico (hipersensible) a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de Quixidar**
 - **si está sangrando de forma importante**
 - **si padece una infección bacteriana del corazón**
 - **si padece una enfermedad renal muy grave.**
- **Informe a su médico** si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted **no** debe utilizar Quixidar.

Tenga especial cuidado con Quixidar:

Antes de utilizar Quixidar, su médico tiene que saber:

- **si presenta un riesgo de sangrado incontrolado (hemorragia), tal como:**

- **úlceras gástricas**
 - **trastornos hemorrágicos**
 - **sangrado en el cerebro reciente** (*hemorragia intracraneal*)
 - **cirugía reciente** cerebral, de columna vertebral u oftalmológica
 - **si presenta una enfermedad hepática grave**
 - **si presenta una enfermedad renal**
 - **si tiene 75 años o más**
 - **si pesa menos de 50 kg.**
- **Informe a su médico** si le afecta alguna de estas situaciones.

Niños

Quixidar no se ha probado en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente **otros medicamentos**, incluso los adquiridos sin receta. El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Quixidar o verse afectados por Quixidar.

Embarazo y lactancia

Quixidar no debe recetarse a mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Quixidar. Si está embarazada, cree que puede estarlo, o si está en periodo de **lactancia**:
→ **informe a su médico o farmacéutico.**

Información importante sobre alguno de los componentes de Quixidar

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. CÓMO UTILIZAR QUIXIDAR

Siga exactamente las instrucciones de administración de Quixidar indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día, inyectada aproximadamente a la misma hora cada día.

Si padece una enfermedad del riñón, la dosis puede reducirse a 1,5 mg una vez al día.

Cómo administrar Quixidar

- Quixidar se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están pre-cargadas con la dosis exacta que usted necesita. Hay diferentes jeringas para las dosis de 2,5 mg y 1,5 mg. **Para una descripción detallada del modo de empleo de Quixidar vea el final del prospecto.** Para tratar algunos tipos de ataques al corazón, un profesional sanitario puede administrarle la primera dosis en una vena (*vía intravenosa*).
- **No inyectar Quixidar en un músculo.**

Durante cuánto tiempo debe utilizar Quixidar

Debe utilizar Quixidar durante el periodo de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Quixidar le previene de sufrir una enfermedad grave.

Si se inyecta más Quixidar del que debiera

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un mayor riesgo de sangrado.

Si olvidó usar Quixidar

- **Administre la dosis tan pronto como lo recuerde. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**
- **En caso de duda, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si interrumpe el tratamiento con Quixidar

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, corre el riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón. **Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre cómo usar este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Quixidar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 100 pacientes** tratados con Quixidar.

- **sangrado** (por ejemplo de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago existente o de la nariz, encías)
- **anemia** (una reducción en el número de glóbulos rojos)

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 pacientes** tratados con Quixidar.

- moratones o hinchazón (*edema*)
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)
- dolor en el pecho
- dificultad al respirar
- erupción cutánea o picor en la piel
- exudación de la herida de la operación
- fiebre
- reducción o aumento del número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 pacientes** tratados con Quixidar.

- reacción alérgica
- sangrado interno en el cerebro o abdomen
- ansiedad o confusión
- dolor de cabeza
- desmayo o mareo, tensión baja
- somnolencia o cansancio
- rubor
- tos
- dolor de piernas o dolor de estómago
- diarrea o estreñimiento
- indigestión
- infección de heridas
- incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado) en la sangre
- reducción del potasio en sangre

Si sufre efectos adversos

→ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE QUIXIDAR

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños
- No congelar
- No es necesario conservar Quixidar en la nevera.

No utilice Quixidar:

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche.
- si nota que hay partículas en la solución, o si la solución está decolorada
- si observa que la jeringa está dañada
- si ha abierto la jeringa y no la va a utilizar inmediatamente.

Eliminación de jeringas:

Los medicamentos y las jeringas **no** se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Quixidar

- El principio activo es 2,5 mg de fondaparinux sódico en 0,5 ml de solución inyectable
- Los demás componentes son cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Quixidar no contiene ningún producto de animales.

Aspecto del producto y contenido del envase

Quixidar es una solución inyectable transparente e incolora. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad automático que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso. Se presenta en envases de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/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.
Тел.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

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 11
repcia.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

Las diferentes partes de la jeringa de seguridad de Quixidar son las siguientes:

- ① Protector rígido de la aguja
- ② Capuchón del émbolo
- ③ Émbolo
- ④ Zona de sujeción (con los dedos)
- ⑤ Capuchón de seguridad de la aguja



Jeringa ANTES DEL USO



Jeringa DESPUÉS DEL USO



DESCRIPCIÓN DEL MODO DE EMPLEO DE QUIXIDAR

Instrucciones de uso

1. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla.

2. Saque la jeringa del envase y revise que:

- no ha pasado la fecha de caducidad
- la solución es transparente e incolora y no contiene partículas
- la jeringa no ha sido abierta o dañada

3. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

Seleccione un punto en la zona inferior del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (dibujo A).

Para cada inyección **alterne el lado izquierdo y derecho** de la zona inferior del abdomen. Esto ayudará a reducir las molestias en el lugar de inyección.

Si no es posible la inyección en la zona inferior del abdomen, pregunte a su médico.



Dibujo A

4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano.

Retire, estirándolo, el capuchón que protege al émbolo (dibujo B).

Deseche el capuchón del émbolo.

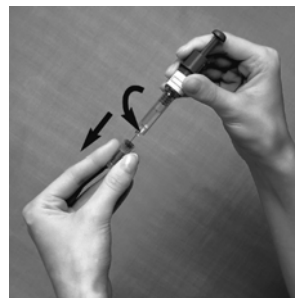


Dibujo B

6. Retire el protector de la aguja: primero girándolo y luego tirando hacia fuera desde el cuerpo de la jeringa (dibujo C). **Deseche el protector de la aguja.**

Nota importante

- **No toque la aguja** e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
- Es habitual hallar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. **No trate de eliminar esta burbuja de aire antes de aplicar la inyección** ya que se podría perder parte del medicamento.



Dibujo C

7. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (dibujo D).



Dibujo D

8. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo formando un ángulo recto (dibujo E).



Dibujo E

9. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo. Esto activará el sistema automático de protección de la aguja (dibujo F).



Dibujo F

10. Suelte el émbolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedará bloqueada permanentemente (dibujo G).



Dibujo G

*No deposite la aguja empleada en el cubo de la basura. **Deséchela siguiendo las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico.***

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Quixidar 5 mg/0,4 ml solución inyectable
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml solución inyectable
Quixidar 10 mg/0,8 ml solución inyectable
Fondaparinux sódico.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Quixidar y para qué se utiliza**
2. **Antes de utilizar Quixidar**
3. **Cómo utilizar Quixidar**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Quixidar**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES QUIXIDAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Quixidar es un medicamento para tratar o contribuir a evitar la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (un agente antitrombótico).

Quixidar contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “diez-A” en la sangre y, por tanto previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (trombos) en los vasos sanguíneos.

Quixidar se utiliza para tratar a pacientes que posean algún coágulo sanguíneo en los vasos sanguíneos de sus piernas (trombosis venosa profunda) y/o los pulmones (embolismo pulmonar).

2. ANTES DE UTILIZAR QUIXIDAR

No utilice Quixidar:

- **si es alérgico** (hipersensible) a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de Quixidar
 - **si está sangrando de forma importante**
 - **si padece una infección bacteriana del corazón**
 - **si padece una enfermedad renal grave.**
- **Informe a su médico** si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted **no** debe utilizar Quixidar.

Tenga especial cuidado con Quixidar:

Antes de utilizar Quixidar, su médico tiene que saber:

- **si presenta un riesgo de sangrado incontrolado (hemorragia)**, tal como :
 - **úlceras gástricas**
 - **trastornos hemorrágicos**
 - **sangrado en el cerebro reciente (hemorragia intracraneal),**
 - **cirugía reciente cerebral, de columna vertebral u oftalmológica;**

- **si presenta una enfermedad hepática grave**
- **si presenta una enfermedad renal**
- **si tiene 75 años o más.**

→ **Informe a su médico** si le afecta alguna de estas situaciones.

Niños

Quixidar no se ha probado en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente **otros medicamentos**, incluso los adquiridos sin receta. El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Quixidar o verse afectados por Quixidar.

Embarazo y lactancia

Quixidar no debe recetarse a mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Quixidar. Si está embarazada, cree que puede estarlo, o si está en periodo de **lactancia**,

→ **informe a su médico o farmacéutico.**

Información importante sobre alguno de los componentes de Quixidar

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. CÓMO UTILIZAR QUIXIDAR

Siga exactamente las instrucciones de administración de Quixidar indicadas por su médico.. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su peso	Dosis normal
Inferior a 50 kg	5 mg una vez al día
Entre 50 y 100 kg	7,5 mg una vez al día
Superior a 100 kg	10 mg una vez al día. Esta dosis puede reducirse a 7,5 mg una vez al día si padece una enfermedad renal moderada.

Debe inyectarse aproximadamente a la misma hora cada día.

Cómo administrar Quixidar

- Quixidar se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están pre-cargadas con la dosis exacta que usted necesita. Hay diferentes jeringas para las dosis de 5 mg, 7,5 mg y 10 mg. **Para una descripción detallada del modo de empleo de Quixidar vea el final del prospecto.**
- **No** inyectar Quixidar en un músculo (intramuscularmente).

Durante cuánto tiempo debe utilizar Quixidar

Debe utilizar Quixidar durante el periodo de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Quixidar le previene de una enfermedad importante.

Si se inyecta más Quixidar del que debiera

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un aumento del riesgo de sangrado.

Si olvidó usar Quixidar

- **Administre la dosis tan pronto como lo recuerde. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

- **En caso de duda**, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Quixidar

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, el coágulo sanguíneo puede no haber sido tratado adecuadamente y puede correr el riesgo de desarrollar un nuevo coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón. **Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre cómo usar este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Quixidar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 100 pacientes** tratados con Quixidar.

- **sangrado** (por ejemplo de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago existente o de la nariz, moratón)

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 pacientes** tratados con Quixidar.

- hinchazón (*edema*)
- dolor de cabeza
- dolor
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)
- reducción en el número de glóbulos rojos (*anemia*)
- reducción en el número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 pacientes** tratados con Quixidar.

- reacción alérgica
- sangrado interno en el cerebro, hígado o abdomen
- erupción cutánea
- confusión
- dolor e inflamación del lugar de la inyección
- aumento en el número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento en sangre de la cantidad de nitrógeno no proteínico

Si sufre efectos adversos

→ **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

5. CONSERVACIÓN DE QUIXIDAR

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños
- No congelar
- No es necesario conservar Quixidar en la nevera

No utilizar Quixidar:

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche
- si percibe la presencia de partículas o un cambio de coloración en la solución
- si observa que la jeringa está dañada

- si la jeringa ha sido abierta y no va a ser utilizada inmediatamente.

Eliminación de las jeringas

Los medicamentos y las jeringas **no** se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Quixidar

El principio activo:

- 5 mg de fondaparinux sódico en 0,4 ml de solución inyectable
- 7,5 mg de fondaparinux sódico en 0,6 ml de solución inyectable
- 10 mg de fondaparinux sódico en 0,8 ml de solución inyectable

Los demás componentes son cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH

Quixidar no contiene ningún producto de animales.

Aspecto del producto y contenido del envase

Quixidar es una solución inyectable transparente e incolora o ligeramente amarillenta. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad automático que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso.

Se presenta en envases de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
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
FLPT@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 11
repcia.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

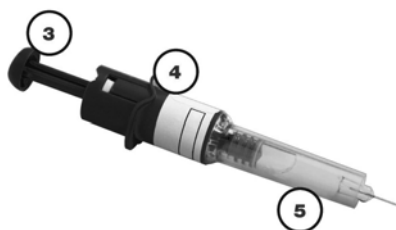
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Las diferentes partes de la jeringa de seguridad de Quixidar son las siguientes:

- ① Protector rígido de la aguja
- ② Capuchón del émbolo
- ③ Émbolo
- ④ Zona de sujeción (con los dedos)
- ⑤ Capuchón de seguridad de la aguja



Jeringa ANTES DEL USO



Jeringa DESPUÉS DEL USO



DESCRIPCIÓN DEL MODO DE EMPLEO DE QUIXIDAR

Instrucciones de uso

1. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla.

2. Saque la jeringa del envase y revise que:

- no ha pasado la fecha de caducidad
- la solución es transparente e incolora o ligeramente amarillenta y no contiene partículas
- la jeringa no ha sido abierta o dañada

3. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

Seleccione un punto en la zona inferior del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (dibujo A).

Para cada inyección **alterne el lado izquierdo y derecho** de la zona inferior del abdomen. Esto ayudará a reducir las molestias en el lugar de inyección.

Si no es posible la inyección en la zona inferior del abdomen, pregunte a su médico.



Dibujo A

4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano.

Retire, estirándolo, el capuchón que protege al émbolo (dibujo B).

Deseche el capuchón del émbolo.

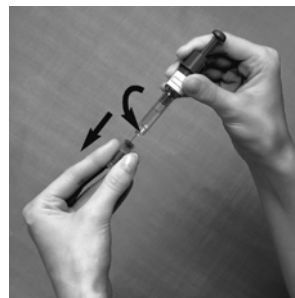


Dibujo B

6. Retire el protector de la aguja: primero girándolo y luego tirando hacia fuera desde el cuerpo de la jeringa (dibujo C).
Deseche el protector de la aguja.

Nota importante

- **No toque la aguja** e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
- Es habitual hallar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. **No trate de eliminar esta burbuja de aire antes de aplicar la inyección** ya que se podría perder parte del medicamento.



Dibujo C

7. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (dibujo D).



Dibujo D

8. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo formando un ángulo recto (dibujo E).



Dibujo E

9. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo. Esto activará el sistema automático de protección de la aguja (dibujo F).



Dibujo F

10. Suelte el émbolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedará bloqueada permanentemente (dibujo G).



Dibujo G

*No deposite la aguja empleada en el cubo de la basura. **Deséchela siguiendo las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico.***