

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel (0,3 ml) sisaldab 1,5 mg fondapariinuksnaatriumi.

Abiaine(d): Sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta ja on seega põhiliselt naatriumi vaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, nagu nt puusalu murd, suured põlveoperatsioonid või puusaliigese proteesimine.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon (vt lõik 5.1).

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel kõrge VTE tekkeriskiga patsientidel, kes on immobiliseeritud seoses ägeda haigestumisega nagu südame puudulikkus ja/või äge respiratoorne haigus, ja/või äge infektsioon või põlettikuline protsess.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Patsiendid, kellel tehakse ulatuslikke ortopeedilisi või kõhuõõneoperatsioone

Fondapariinuksi soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna postoperatiivselt nahaaluse süstena.

Esimene annus tuleb manustada 6 tundi pärast operatsiooni lõppu, kui hemostaas on taastunud.

Ravi tuleb jätkata kuni venoosse tromboembolismi risk on vähenenud, tavaliselt kuni patsient on haiglast välja kirjutatud, vähemalt 5...9 päeva pärast operatsiooni. Kogemused näitavad, et puusalu murruga patsientidel jätkub VTE tekkerisk ka pärast 9-ndat operatsioonijärgset päeva. Nendel patsientidel tuleb kaaluda fondapariinuksi prolongeeritud profülaktilise manustamise jätkamist veel lisaks 24 päeva vältel (vt lõik 5.1).

Individuaalselt hinnatud kõrge trombemboolia tekkeriskiga mittekirurgilised patsiendid

Fondapariinuksi soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna nahaaluse süstena. Mittekirurgilistel patsientidel on kliiniliselt uuritud ravi kestusega 6...14 päeva (vt lõik 5.1).

Patsientide erigrupid

Patsientidel, kellel tehakse operatsioone, fondapariinuksid esimene süstimine nõuab täpset ajastust patsientidele ≥ 75 aasta, ja/või kehakaaluga < 50 kg ja/või neerupuudulikkusega ning kreatiniini kliirensiga vahemikus 20...50 ml/min.

Fondapariinuksid esimene annus tuleb manustada mitte varem kui 6 tundi pärast operatsiooni lõppu. Süstida ei tohi enne kui hemostaas on taastunud. (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire: Fondapariinuksid ei tohi kasutada patsientidel kellel on kreatiniini kliirens < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Kui patsiendi kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, tuleks annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häire: Annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksid kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.4).

Lapsed - Fondapariinuksid ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Fondapariinuksid manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsete või posterolateraalsete piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus, mida iseloomustab kreatiniini kliirens < 20 ml/min

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Hemorraagia

Fondapariinuksid tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Kui on vaja, tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agregatsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinipüraasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Kui fondapariinuksid kasutatakse koos spinaal/epiduraalanesteesia või spinaalpunktuuriga patsientidel, kellel tehakse ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, ei saa välistada epiduraal- või spinaal hematoomide teket, mis võivad viia pikaajalise või püsiva paralüüsini. Nende juhtude risk võib

olla suurem epiduraalkateetri kasutamisel postoperatiivses faasis või samaaegsel hemostaasi mõjutavate muude ravimite kasutamisel.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuks eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud. (vt lõik 5.2). Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Patsiendid kehakaaluga <50 kg omavad suuremat riski veritsuste tekkeks. Fondapariinuks eliminatsioon väheneb koos kehakaaluga. Fondapariinuksit tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni häire

Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, on suurem VTE- ja veritsusrisk ning neid tuleb ravida ettevaatusega. (vt lõik 4.2, 4.3 ja 5.2). Informatsioon patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30ml/min, on vähene.

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuks annuse kohandamine ei ole vajalik. Kuigi fondapariinuks kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem. (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide factor 4-ga ja ei oma ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Fondapariinuks efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT'ga patsientidel pole formaalselt uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuks samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski. (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid (varfariin), trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuks farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuks annus (10 mg) on suurem kui käesolevatel näidustustel soovitatud annus. Fondapariinuks ei mõjuta ei varfariini INR aktiivsust ega veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

Järelravi teiste antikoagulantidega

Kui järelravis kasutatakse hepariini või MMH, tuleb esimene süst teha üldreeglina üks päev pärast fondapariinuks viimast süsti.

Kui järelravi nõuab vitamiin K antagonistide kasutamist, tuleb ravi fondapariinuksiga jätkata kuni on saavutatud INR vajalik väärtus.

4.6 Rasedus ja imetamine

Fondapariinuksit kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuks ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

2,5 mg fondapariinuksid ohutust on hinnatud 3 595 alajäsemete suurtel ortopeedilistel operatsioonidel olnud patsientidel, keda on ravitud kuni 9 päeva, 327 puusaluumurru operatsiooniga patsientidel, keda on ravitud 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi, kuni 9 päeva jooksul ravitud 1407 patsientidel, kellele tehti kõhuõõneoperatsioon, ja 425 mittekirurgilistel trombemboolia tekkeriskiga patsientidel ravitud kuni 14 päeva.

Uuringu läbiviijate poolt teatatud kõrvaltoimed on võimalikus seoses fondapariinuksidiga ning on esitatud esinemissageduse järjekorras (väga sage $\geq 1/10$; sage: $\geq 100 \dots < 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000 \dots < 100$; harv: $\geq 1/10000 \dots < 1/1000$; väga harv $\leq 1/10000$) ja organsüsteemide kaupa tõsiduse vähenemise järjekorras; neid kõrvaltoimeid tuleb interpreteerida kirurgilises ja mittekirurgilises kontekstis.

Organsüsteemi klass MedDRA	Kõrvaltoimed patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone ja/või kõhuõõneoperatsioon	Kõrvaltoimed mittekirurgilistel patsientidel
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<i>Harv:</i> postoperatiivne haavainfektsioon	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Sage:</i> postoperatiivne verejooks, aneemia <i>Aeg-ajalt:</i> verejooks (ninaverejooks, seedetrakti verejooks, verikõha, hematuuria, hematoom), trombotsütopeenia, purpur, trombotsütemia, trombotsüütide häired, hüübimishäire	<i>Sage:</i> veritsus (hematoom, hematuuria, verikõha, veritsus igemetest) <i>Aeg-ajalt:</i> aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<i>Harv:</i> allergiline reaktsioon	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	<i>Harv:</i> hüpokaleemia	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<i>Harv:</i> ärevus, somnolentsus, vertiigo, pearinglus, peavalu, segasus	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<i>Harv:</i> hüpotensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	<i>Harv:</i> düspnoe, köha	<i>Aeg-ajalt:</i> düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> iiveldus, oksendamine <i>Harv:</i> kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni häired <i>Harv:</i> bilirubineemia	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> lööve, sügelus	<i>Aeg-ajalt:</i> lööve, sügelus

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<i>Aeg-ajalt: tursed, perifeersed tursed, palavik, eritus haavast</i> <i>Harv: valu rinnus, väsimus, kuumahood, jalavalu, genitaalide turse, nahapunetus, minestus</i>	<i>Aeg-ajalt: valu rinnus</i>
--	---	-------------------------------

Teistes uuringutes või turustamisjärgse kogemusena on harvadel juhtudel teatatud intrakraniaalse / intratserebraalse ja retroperitoneaalse veritsuse juhtudest.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuksi kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Fondapariinuksil teadaolev antidoot puudub.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antitrombootiline ravim.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuksi antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (ATIII) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt ATIII-le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist ATIII poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Annuses 2,5 mg, ei mõjuta fondapariinuks tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust.

Fondapariinuks ei reageeri ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeenias haigete vereseerumiga.

Kliinilised uuringud

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, kes saavad ravi kuni 9 päeva: Fondapariinuksi kliiniline programm loodi näitamaks fondapariinuksi efektiivsust VTE juhtude ärahoidmisel, nt proksimaalse ja distaalse süvaveeni tromboos (DVT) ja kopsuemboolism (PE) alajäsemete suurte ortopeediliste operatsioonidega (nagu puusaluurmurd, suur põlveoperatsioon või puusaliigese proteesimine) patsientidel. Kontrollitud II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 8 000 patsiendi (puusaluurmurruga – 1 711, puusaliigese proteesimisega – 5 829, suurte põlveoperatsioonidega – 1 367). 2,5 mg fondapariinuksi manustamist üks kord päevas, mida alustati 6...8 tundi pärast operatsiooni võrreldi 40 mg enoksapariini manustamisega üks kord päevas, mida manustati 12 tundi enne operatsiooni, või 30 mg kaks korda päevas, millega alustati 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Nende uuringute liitanalüüsi tulemusena, fondapariinuksi manustamisskeem soovitatud annuses versus enoksapariin, näitas olulist VTE esinemissageduse langust (54% - 95% CI, 44 %; 63%) hinnatuna kuni 11 päeva pärast operatsiooni, sõltumata sooritatud operatsiooni tüübist. Enamik tulemusnäitajaid diagnoositi kasutades ennetähtaegset venograafiat ja olid peamiselt distaalsed DVT-d, kuid ka

proksimaalsed DVT juhud olid märkimisväärselt vähenenud. Sümptomaatiliste VTE juhtude, k.a kopsuemboolite, esinemises ei olnud ravigruppide vahel märkimisväärselt erinevust.

Uuringutes enoksapariini vastu, annuses 40 mg üks kord päevas, alustatuna 12 tundi enne operatsiooni, täheldati fondapariinoksit soovitatud annuses saanud patsientide seas 2,8% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 2,6%ga enoksapariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, keda peale puusaluurnurruoperatsiooni järgset ühenädalast profülaktilist ravi ravitakse täiendavalt kuni 24 päeva:

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 737 patsienti puusaluurnurruoperatsiooni järgselt fondapariinuks 2,5 mg annusega üks kord päevas 7+/-1 päeva. Selle perioodi lõppedes said 656 patsienti randomiseeritud fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas või platseebot veel lisaks 21+/-2 päeval. Fondapariinuks puhul täheldati märkimisväärselt VTE esinemise üldist langust, võrreldes platseeboga [vastavalt 3 patsienti (1,4%) vs 77 patsienti (35%)]. Enamus (70/80) täheldatud VTE juhtumitest olid määratletud venograafiliselt kui asümptomaatilised DVT juhtumid. Fondapariinuks puhul täheldati ka sümptomaatilise VTE esinemisjuhtude märkimisväärselt langust (DVT ja / või PE) [vastavalt 1 (0,3%) vs 9 (2,7%) patsienti] k.a kaks fataalse PE teatist platseebogrupist. Suuri veritsusi, kõik operatsioonihaavast ja mittefataalsed, täheldati 8 patsiendil (2,4%), keda raviti 2,5 mg fondapariinuksiga võrreldes 2 (0,6%) juhuga platseebogrupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon: Kliinilises topeltpimeuuringus randomiseeriti 2927 patsienti saama fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas või daltepariini 5000 RÜ üks kord päevas, koos ühe 2500 RÜ preoperatiivse süsti ja esimese 2500 RÜ postoperatiivse süstiga, 7+2 päeva jooksul. Operatsioonid hõlmasid käärsoole-/pärassoole-, mao-, maksa-, koletsüstektomia või muid sapiteede operatsioone. 69% patsientidele tehti vähioperatsioon. Uuringus ei osalenud patsiendid, kellele tehti kuseteede (mitte neeru-) või günekoloogiline operatsioon, laparoskoopiline operatsioon või veresoonte operatsioon.

Selles uuringus oli VTE üldine esinemissagedus 4,6% (47/1027) fondapariinuks ja 6,1% (62/1021) daltepariini puhul: riskisuhte vähenemine [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. VTE üldise esinemissageduse erinevus ravigruppide vahel, mis ei olnud statistiliselt oluline, oli peamiselt tingitud asümptomaatilise distaalse DVT vähenemisest. Sümptomaatilise DVT esinemissagedus oli sarnane mõlemas ravigrupis: 6 patsienti (0,4%) fondapariinuks grupis vs 5 patsienti (0,3%) daltepariini grupis. Suures vähioperatsiooni patsientide alamrühmas (69% patsientidest) oli VTE esinemissagedus 4,7% fondapariinuks grupis ja 7,7% daltepariini grupis.

Suurt verejooksu täheldati 3,4% patsientidest fondapariinuks grupis ja 2,4% daltepariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel patsientidel, kellel on kõrge trombemboolismi tekkerisk seoses piiratud liikuvusega ägeda haigestumise ajal:

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 839 patsienti fondapariinuks 2,5 mg annusega või platseeboga 6...14 päeva. Uringusse olid kaasa arvatud ägeda haigestumisega ≥ 60 aastased mittekirurgilised patsiendid, kellele oli vähemalt neljaks päevaks näidustatud voodirežiim, ja keda hospitaliseeriti seoses südame puudulikkusega NYHA klass III/IV ja/või ägeda respiratoorse haigusega ja/või äge infektsioonga või põletikulise protsessiga. Fondapariinuks langetas märkimisväärselt VTE üldesinemist võrreldes platseeboga [vastavalt 18 patsienti (5,6%) vs 34 patsienti (10,5%)]. Enamus juhtumitest olid asümptomaatilised distaalsed DVT juhtumid. Fondapariinuks langetas märkimisväärselt ka patoanatomiliselt tõestatud fataalseid PE juhtumeid [vastavalt 0 patsienti (0,0%) vs 5 patsienti (1,2%)]. Suuri veritsusi oli täheldatud ühel patsiendil (0,2%) kumbaski gruppist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine: pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast fondapariinuksi 2,5 mg ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon $C_{\max}$ poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse $C_{\max}$ ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksi tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Jaotumine

Fondapariinuksi jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarvatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale ATIII, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Metabolism

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuksi metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuksi kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Ekskretsioon/Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77% neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid:

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuksi eliminatsiooni aeglustumine. >75-aastastel ortopeedilise operatsiooniga patsientidel plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui <65-aastastel patsientidel.

Neerufunktsiooni häire - Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi.

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass: - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Kehakaal - Fondapariinuks plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9% tõusu 10 kg kohta).

Maksafunktsiooni häire - Fondapariinuks farmakokineetikat ei ole maksafunktsiooni häire korral hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Loomuuringud on reproduktsoonitoksilisuse hindamiseks ebapiisavad piiratud arvu andmete tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Natriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaasilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõi mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud bromobutüül või klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Quixidar on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit kollase automaatse turvasüsteemiga. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Quixidar'i süsteli nõela kaitsev süsteem on loodud automaatse ohutussüsteemina, kaitsmaks süstimisjärgse nõelatorke eest.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/207/005-008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 21. märts 2002
Müügiloa uuendamise kuupäev: 21.märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel (0,5 ml) sisaldab 2,5 mg fondapariinuksnaatriumi.

Abiaine(d): Sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta ja on seega põhiliselt naatriumi vaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, nagu nt puusalu murd, suured põlveoperatsioonid või puusaliigese proteesimine.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon (vt lõik 5.1).

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel kõrge VTE tekkeriskiga patsientidel, kes on immobiliseeritud seoses ägeda haigestumisega nagu südame puudulikkus ja/või äge respiratoorne haigus, ja/või äge infektsioon või põlettikuline protsess.

Ebastabiilse stenokardia või ST segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti (UA/NSTEMI) ravi patsientidel, kellele ei ole näidustatud kiire (< 120 min) invasiivne ravi (PCI) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi patsientidel, kes saavad trombolüütikume või kes ei saa esialgu muud reperfusioonravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Patsiendid, kellel tehakse ulatuslikke ortopeedilisi või kõhuõõneoperatsioone

Fondapariinuksi soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna postoperatiivselt nahaaluse süstena.

Esimene annus tuleb manustada 6 tundi pärast operatsiooni lõppu, kui hemostaas on taastunud.

Ravi tuleb jätkata kuni venoosse tromboembolismi risk on vähenenud, tavaliselt kuni patsient on haiglast välja kirjutatud, vähemalt 5...9 päeva pärast operatsiooni. Kogemused näitavad, et puusalumurruga patsientidel jätkub VTE tekkerisk ka pärast 9-ndat operatsioonijärgset päeva. Nendel patsientidel tuleb kaaluda fondapariinuksi prolongeeritud profülaktilise manustamise jätkamist veel lisaks 24 päeva vältel (vt lõik 5.1).

Individaalselt hinnatud kõrge trombemboolia tekkeriskiga mittekirurgilised patsiendid

Fondapariinuksid soovituslik annus on 2,5 mg üks kord päevas manustatuna nahaaluse süstena. Mittekirurgilistel patsientidel on kliiniliselt uuritud ravi kestusega 6...14 päeva (vt lõik 5.1).

Ebastabiilse stenokardia/ST segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti (UA/NSTEMI) ravi

Fondapariinuksid soovitatav annus on 2,5 mg üks kord päevas, manustatuna nahaaluse süstena. Ravi tuleb alustada niipea kui võimalik pärast diagnoosimist ja jätkata kuni maksimaalselt 8 päeva või kuni haiglast väljakirjutamiseni, kui see leiab aset varem.

Kui patsiendile tehakse perkutaanne koronaarne protseduur (PCI), tuleb PCI ajal manustada fraktsioneerimata hepariini vastavalt kohalikule praktikale, võttes arvesse võimalikku verejooksuohu, sealhulgas fondapariinuksid viimase annuse manustamisest kulunud aega (vt lõik 4.4). Subkutaanse fondapariinuksidga ravi taasalustamise aeg pärast hülsi eemaldamist peab põhinema kliinilisel hinnangul. Kesktes UA/NSTEMI kliinilises uuringus ei alustatud fondapariinuksid uuesti manustamist varem kui 2 tundi pärast hülsi eemaldamist.

ST segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Fondapariinuksid soovitatav annus on 2,5 mg üks kord päevas. Fondapariinuksid esimene annus manustatakse intravenoosselt ja järgnevad annused nahaaluse süstena. Ravi tuleb alustada niipea kui võimalik pärast diagnoosimist ja jätkata kuni maksimaalselt 8 päeva või kuni haiglast väljakirjutamiseni, kui see leiab aset varem.

Kui patsiendile tehakse mitte-esmane PCI, tuleb PCI ajal manustada fraktsioneerimata hepariini vastavalt kohalikule praktikale, võttes arvesse võimalikku verejooksuohu, sealhulgas fondapariinuksid viimase annuse manustamisest kulunud aega (vt lõik 4.4). Subkutaanse fondapariinuksidga ravi taasalustamise aeg pärast hülsi eemaldamist peab põhinema kliinilisel hinnangul. Kesktes STEMI kliinilises uuringus ei alustatud fondapariinuksid uuesti manustamist varem kui 3 tundi pärast hülsi eemaldamist.

STEMI või UA/NSTEMI patsientidel, kellele tehakse koronaararteri šunteerimine (CABG), ei tohi fondapariinuksid võimalusel manustada 24 tunni jooksul enne operatsiooni ning ravi võib taasalustada 48 tundi pärast operatsiooni.

Patsientide erigrupid

Operatsioonijärgne VTE profülaktika

Patsientidel, kellele tehakse operatsioone, fondapariinuksid esimene süstimine nõuab täpset ajastust patsientidele ≥ 75 aasta, ja/või kehakaaluga < 50 kg ja/või neerupuudulikkusega ning kreatiniini kliirensiga vahemikus 20...50 ml/min.

Fondapariinuksid esimene annus tuleb manustada mitte varem kui 6 tundi pärast operatsiooni lõppu. Süstida ei tohi enne kui hemostaas on taastunud (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire

- *VTE profülaktika* - Fondapariinuksid ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Kui patsiendi kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, tuleks annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.4 ja 5.2). Annuse vähendamine ei ole vajalik kerge neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens > 50 ml/min).
- *UA/NSTEMI ja STEMI ravi* – fondapariinuksid ei tohi kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 20 ml/min (vt lõik 4.3). Patsientidel kreatiniini kliirensiga > 20 ml/min ei ole vaja annust muuta.

Maksafunktsiooni häire - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksid kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Lapsed - Fondapariinuksid ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

- *Nahaalune manustamine*
Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena, kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsete või posterolateraalsete piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.
- *Intravenoosne manustamine (esimene annus ainult STEMI patsientidel)*
Intravenoosne manustamine peab toimuma olemasoleva veenitee kaudu kas otse või väikesemahulist (25 või 50 ml) 0,9% füsioloogilise lahuse kotti kasutades. Et vältida ravimi kadu eeltäidetud süstla kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist õhumulli süstlast. Pärast süstimist tuleb süsteemi füsioloogilise lahusega korralikult loputada, et tagada kogu ravimi manustamine. Kui ravimit manustatakse füsioloogilise lahuse koti kaudu, peab infusioon kestma 1...2 minutit.

Lisajuhised kasutamise, käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus, mida iseloomustab kreatiniini kliirens < 20 ml/min

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuksit ei tohi manustada lihasesisesi.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi VTE profülaktikaks fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Kui on vaja, tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpüraasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

UA/NSTEMI ja STEMI raviks tuleb fondapariinuksit ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi verejooksuohu suurendavaid ravimeid (nagu GPIIb/IIIa inhibiitorid või trombolüütikumid).

PCI ja juhtekateetri tromboseerumise risk

STEMI patsientidel, kellele tehakse esmane PCI, ei soovitata fondapariinuksit kasutada enne PCI protseduuri või protseduuri ajal. Sarnaselt ei soovitata fondapariinuksit enne PCI protseduuri või selle ajal kasutada UA/NSTEMI patsientidel, kellel esinevad erakorralist revaskularisatsiooni nõudvad eluohtlikud seisundid. Nendeks on patsiendid refraktaarse või korduva stenokardiaga, millega kaasub kas dünaamiline ST deviatsioon, südamepuudulikkus, eluohtlikud arütmiaid või hemodünaamika ebastabiilsus.

UA/NSTEMI ja STEMI patsientidel, kellele tehakse mitte-esmane PCI, ei soovitata PCI ajal fondapariinuksit kasutada ainsa antikoagulandina, mistõttu tuleks kasutada fraktsioneerimata hepariini vastavalt tavapraktikale (vt lõik 4.2).

Vähesed on andmed fraktsioneerimata hepariini kasutamise kohta mitte-esmane PCI ajal fondapariinuksit saavatel patsientidel (vt lõik 5.1). Patsientidel, kellele tehti mitte-esmane PCI 6...24 tundi pärast fondapariinuks viimase annuse manustamist, oli fraktsioneerimata hepariini keskmine annus 8000 RÜ ja suure verejooksu esinemissagedus 2% (2/98). Patsientidel, kellele tehti mitte-esmane PCI <6 tundi pärast fondapariinuks viimase annuse manustamist, oli fraktsioneerimata hepariini keskmine annus 5000 RÜ ja suure verejooksu esinemissagedus 4,1% (2/49).

Kliinilistes uuringutes on ilmnunud väike, kuid kontrollisikutega võrreldes suurenenud juhtekateetri tromboseerumise risk patsientidel, kes said PCI ajal verehüübivuse vähendamiseks fondapariinuksit. Esinemissagedus mitte-esmane PCI korral UA/NSTEMI patsientidel oli 1,0% vs 0,3% (fondapariinuks vs. enoksapariin) ja esmane PCI korral STEMI patsientidel 1,2% vs 0% (fondapariinuks vs. kontroll).

Spinaal/epiduraalanesteesia

Kui fondapariinuksit kasutatakse koos spinaal/epiduraalanesteesia või spinaalpunktuuriga patsientidel, kellele tehakse ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, ei saa välistada epiduraal- või spinaal hematoomide teket, mis võivad viia pikaajalise või püsiva paralüüsini. Nende juhtude risk võib olla suurem epiduraalkateetri kasutamisel postoperatiivses faasis või samaaegsel hemostaasi mõjutavate muude ravimite kasutamisel.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuks elimineerimine aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud (vt lõik 5.2). Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Patsiendid kehakaaluga < 50 kg omavad suuremat riski veritsuste tekkeks. Fondapariinuks elimineerimine väheneb koos kehakaaluga. Fondapariinuksit tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni häire

Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu.

- VTE profülaktika - Patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, on suurem VTE- ja veritsusrisk ning neid tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2, 4.3 ja 5.2). Informatsioon patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30ml/min, on vähene.
- UA/NSTEMI ja STEMI ravi - UA/NSTEMI ja STEMI ravil on saadud vähe kliinilisi andmeid fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas kasutamise kohta patsientidel kreatiniini kliirensiga 20...30 ml/min. Seetõttu peab arst otsustama, kas ravist saadav kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuks annuse kohandamine ei ole vajalik. Kuigi fondapariinuks kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide factor 4-ga ja ei oma ristuvat reaktsiooni II tüüpi hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT) patsientide seerumiga. Fondapariinuks efektiivsust ja ohutust II tüüpi HIT'ga patsientidel pole formaalselt uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuks samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid (varfariin), trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuks farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuks annus (10 mg) on suurem kui käesolevatel näidustustel soovitatud annus. Fondapariinuks ei mõjuta ei varfariini INR aktiivsust ega veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

Järelravi teiste antikoagulantidega

Kui järelravis kasutatakse hepariini või MMH, tuleb esimene süst teha üldreeglina üks päev pärast fondapariinuks viimast süsti.

Kui järelravi nõuab vitamiin K antagonistide kasutamist, tuleb ravi fondapariinuksiga jätkata kuni on saavutatud INR vajalik väärtus.

4.6 Rasedus ja imetamine

Fondapariinuks kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

2,5 mg fondapariinuks ohutust on hinnatud:

- 3595 alajäsemete suurtel ortopeedilistel operatsioonidel olnud patsientidel, keda on ravitud kuni 9 päeva
- 327 puusaluumürru operatsiooniga patsiendil, keda on ravitud 3 nädalat pärast ühenädalast esialgset profülaktilist ravi
- kuni 9 päeva jooksul ravitud 1407 patsiendil, kellele tehti kõhuõõneoperatsioon
- 425 mittekirurgilistel trombemboolia tekkeriskiga patsiendil ravitud kuni 14 päeva
- 10057 UA või NSTEMI ACS ravi saanud patsiendil
- 6036 STEMI ACS ravi saanud patsiendil.

Ravimi kasutamisel VTE profülaktikaks on uuringu läbiviijate poolt teatatud kõrvaltoimed võimalikus seoses fondapariinuksiga ning on esitatud esinemissageduse järjekorras (väga sage $\geq 1/10$; sage: $\geq 100 \dots < 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000 \dots < 100$; harv: $\geq 1/10000 \dots < 1/1000$; väga harv $\leq 1/10000$) ja organsüsteemide kaupa tõsiduse vähenemise järjekorras; neid kõrvaltoimeid tuleb interpreteerida kirurgilises ja mittekirurgilises kontekstis.

Organsüsteemi klass MedDRA	Kõrvaltoimed patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone ja/või kõhuõõneoperatsioon	Kõrvaltoimed mittekirurgilistel patsientidel
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<i>Harv:</i> postoperatiivne haavainfektsioon	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Sage:</i> postoperatiivne verejooks, aneemia <i>Aeg-ajalt:</i> verejooks (ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veriköha, hematuuria, hematoom), trombotsütopeenia, purpur, trombotsütemia, trombotsüütide häired, hüübimishäire	<i>Sage:</i> veritsus (hematoom, hematuuria, veriköha, veritsus igemetest) <i>Aeg-ajalt:</i> aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<i>Harv:</i> allergiline reaktsioon	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	<i>Harv:</i> hüpokaleemia	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<i>Harv:</i> ärevus, somnolentsus, vertiigo, pearinglus, peavalu, segasus	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<i>Harv:</i> hüpotensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	<i>Harv:</i> düspnoe, köha	<i>Aeg-ajalt:</i> düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> iiveldus, oksendamine <i>Harv:</i> kõhuvalu, düspepsia, gastriit, kõhukinnisus, kõhulahtisus	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni häired <i>Harv:</i> bilirubineemia	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> lööve, sügelus	<i>Aeg-ajalt:</i> lööve, sügelus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<i>Aeg-ajalt:</i> tursed, perifeersed tursed, palavik, eritus haavast <i>Harv:</i> valu rinnus, väsimus, kuumahood, jalavalu, genitaalide turse, nahapunetus, minestus	<i>Aeg-ajalt:</i> valu rinnus

Teistes uuringutes või turustamisjärgse kogemusena on harvadel juhtudel teatatud intrakraniaalse / intratserebraalse ja retroperitoneaalse veritsuse juhtudest.

ACS programmis kirjeldatud kõrvaltoimete profiil on kooskõlas kõrvaltoimetega, mida on kirjeldatud ravimi kasutamisel VTE profülaktikaks.

Verejooks oli UA/NSTEMI ja STEMI patsientidel sageli kirjeldatud kõrvaltoime. III faasi UA/NSTEMI uuringus oli suure verejooksu esinemissagedus 2,1% (fondapariinuks) vs. 4,1% (enoksapariin) kuni 9. päevani (kaasa arvatud) ning III faasi STEMI uuringus oli modifitseeritud TIMI kriteeriumide järgi raske hemorraagia esinemissagedus 1,1% (fondapariinuks) vs. 1,4% (kontroll [fraksioneerimata hepariin/platseebo] kuni 9. päevani (kaasa arvatud)).

III faasi UA/NSTEMI uuringus olid peale verejooksu kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (mida kirjeldati vähemalt 1% fondapariinuksit saanud patsientidest) peavalu, rindkerevalu ja kodade virvendus.

III faasi uuringus STEMI patsientidel olid peale verejooksu kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (mida kirjeldati vähemalt 1% fondapariinuksit saanud patsientidest) kodade virvendus, palavik, rindkerevalu, peavalu, ventrikulaarne tahhükardia, oksendamine ja hüpotensioon.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuks kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Fondapariinuksil teadaolev antidoot puudub.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antitrombootiline ravim.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (ATIII) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt ATIII-le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist ATIII poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Annuses 2,5 mg, ei mõjuta fondapariinuks tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust.

Fondapariinuks ei reageeri ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeenias haigete vereseerumiga.

Kliinilised uuringud

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellel tehakse alajäsemete ulatuslikke ortopeedilisi operatsioone, kes saavad ravi kuni 9 päeva: Fondapariinuks kliiniline programm loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust VTE juhtude ärahoidmisel, nt proksimaalse ja distaalse süvaveeni tromboos (DVT) ja kopsuembolism (PE) alajäsemete suurte ortopeediliste operatsioonidega (nagu puusaluurmurd, suur põlveoperatsioon või puusaliigese proteesimine) patsientidel. Kontrollitud II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 8 000 patsiendi (puusaluurmurruga – 1 711, puusaliigese proteesimisega – 5 829, suurte põlveoperatsioonidega – 1 367). 2,5 mg fondapariinuks manustamist üks kord päevas, mida alustati 6...8 tundi pärast operatsiooni võrreldi 40 mg enoksapariini manustamisega üks kord päevas, mida manustati 12 tundi enne operatsiooni, või 30 mg kaks korda päevas, millega alustati 12...24 tundi pärast operatsiooni.

Nende uuringute liitanalüüsi tulemusena, fondapariinuks manustamisskeem soovitatud annuses versus enoksapariin, näitas olulist VTE esinemissageduse langust (54% - 95% CI, 44 %; 63%) hinnatuna kuni 11 päeva pärast operatsiooni, sõltumata sooritatud operatsiooni tüübist. Enamik tulemusnäitajaid diagnoositi kasutades ennetähtaegset venograafiat ja olid peamiselt distaalsed DVT-d, kuid ka proksimaalsed DVT juhud olid märkimisväärselt vähenenud. Sümptomaatiliste VTE juhtude, k.a kopsuembolite, esinemises ei olnud ravigruppide vahel märkimisväärselt erinevust.

Uuringutes enoksapariini vastu, annuses 40 mg üks kord päevas, alustatuna 12 tundi enne operatsiooni, täheldati fondapariinoksit soovitatud annuses saanud patsientide seas 2,8% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 2,6%ga enoksapariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, keda peale puusaluumurruoperatsiooni järgset ühenädalast profülaktilist ravi ravitakse täiendavalt kuni 24 päeva:

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 737 patsienti puusaluumurruoperatsiooni järgselt fondapariinuks 2,5 mg annusega üks kord päevas 7+/-1 päeva. Selle perioodi lõppedes said 656 patsienti randomiseeritult fondapariinoksit 2,5 mg üks kord päevas või platseebot veel lisaks 21+/-2 päeval. Fondapariinuks puhul täheldati märkimisväärselt VTE esinemise üldist langust, võrreldes platseeboga [vastavalt 3 patsienti (1,4%) vs 77 patsienti (35%)]. Enamus (70/80) täheldatud VTE juhtumitest olid määratletud venograafiliselt kui asümptomaatilised DVT juhtumid. Fondapariinuks puhul täheldati ka sümptomaatilise VTE esinemisjuhtude märkimisväärselt langust (DVT ja / või PE) [vastavalt 1 (0,3%) vs 9 (2,7%) patsienti] k.a kaks fataalse PE teatist platseebogrupist. Suuri veritsusi, kõik operatsioonihaavast ja mittefataalsed, täheldati 8 patsiendil (2,4%), keda raviti 2,5 mg fondapariinuksiga võrreldes 2 (0,6%) juhuga platseebogrupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine patsientidel, kellele tehakse kõhuõõneoperatsioon ja kellel arvatakse olevat suur risk trombemboolsete tüsistuste tekkeks, näiteks patsientidel, kellele tehakse kõhuõõne-vähioperatsioon: Kliinilises topeltpimeuuringus randomiseeriti 2927 patsienti saama fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas või daltepariini 5000 RÜ üks kord päevas, koos ühe 2500 RÜ preoperatiivse süsti ja esimese 2500 RÜ postoperatiivse süstiga, 7+2 päeva jooksul. Operatsioonid hõlmasid käärsoole-/pärasoole-, mao-, maksa-, koletsüstektomia või muid sapiteede operatsioone. 69% patsientidele tehti vähioperatsioon. Uuringus ei osalenud patsiendid, kellele tehti kuseteede (mitte neeru-) või günekoloogiline operatsioon, laparoskoopiline operatsioon või veresoonte operatsioon.

Selles uuringus oli VTE üldine esinemissagedus 4,6% (47/1027) fondapariinuks ja 6,1% (62/1021) daltepariini puhul: riskisuhte vähenemine [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. VTE üldise esinemissageduse erinevus ravigruppide vahel, mis ei olnud statistiliselt oluline, oli peamiselt tingitud asümptomaatilise distaalse DVT vähenemisest. Sümptomaatilise DVT esinemissagedus oli sarnane mõlemas ravigrupis: 6 patsienti (0,4%) fondapariinuks grupis vs 5 patsienti (0,3%) daltepariini grupis. Suures vähioperatsiooni patsientide alamrühmas (69% patsientidest) oli VTE esinemissagedus 4,7% fondapariinuks grupis ja 7,7% daltepariini grupis.

Suurt verejooksu täheldati 3,4% patsientidest fondapariinuks grupis ja 2,4% daltepariini grupis.

Venoosse tromboembolismi juhtude (VTE) ärahoidmine mittekirurgilistel patsientidel, kellel on kõrge trombemboolismi tekkerisk seoses piiratud liikuvusega ägeda haigestumise ajal:

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus raviti 839 patsienti fondapariinuks 2,5 mg annusega või platseeboga 6...14 päeva. Uringusse olid kaasa arvatud ägeda haigestumisega ≥ 60 aastased mittekirurgilised patsiendid, kellele oli vähemalt neljaks päevaks näidustatud voodirežiim, ja keda hospitaliseeriti seoses südame puudulikkusega NYHA klass III/IV ja/või ägeda respiratoorse haigusega ja/või äge infektsioonga või põletikulise protsessiga. Fondapariinuks langetas märkimisväärselt VTE üldesinemist võrreldes platseeboga [vastavalt 18 patsienti (5,6%) vs 34 patsienti (10,5%)]. Enamus juhtumitest olid asümptomaatilised distaalsed DVT juhtumid. Fondapariinuks langetas märkimisväärselt ka patoanatomiliselt tõestatud fataalseid PE juhtumeid [vastavalt 0 patsienti (0,0%) vs 5 patsienti (1,2%)]. Suuri veritsusi oli täheldatud ühel patsiendil (0,2%) kumbaski gruppist.

Ebastabiilse stenokardia või ST segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti (UA/NSTEMI) ravi OASIS 5 oli topeltpime, randomiseeritud samaväärsuse uuring, kus võrreldi fondapariinuks 2,5 mg nahaalusi üks kord päevas ja enoksapariini 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas manustamist ligikaudu 20000 UA/NSTEMI patsiendil. Kõik patsiendid said UA/NSTEMI standardravi, 34%-le patsientidest tehti PCI ja 9%-le CABG. Keskmine ravi kestus oli 5,5 päeva fondapariinuks rühmas ja 5,2 päeva enoksapariini rühmas. Kui tehti PCI, said patsiendid täiendava ravina kas intravenooset

fondapariinuksit (fondapariinuksi patsiendid) või kehakaalu järgi kohandatud intravenoosset fraktsioneerimata hepariini (enoksapariini patsiendid), sõltuvalt viimase nahaaluse annuse manustamise ajast ja GP IIb/IIIa inhibiitori planeeritud kasutamisest. Patsientide keskmine vanus oli 67 aastat ning ligikaudu 60% olid vähemalt 65-aastased. Umbes 40% ja 17% patsientidest oli vastavalt kerge (kreatiniini kliirens ≥ 50 ... < 80 ml/min) või mõõdukas (kreatiniini kliirens ≥ 30 ... < 50 ml/min) neerukahjustus.

Esmane tulemusnäitaja oli surma, müokardiinfarkti (MI) ja refraktaarse isheemia (RI) kombineeritud näitaja 9 päeva jooksul pärast randomiseerimist. 9. päevaks tekkis tüsistus 5,8% fondapariinuksi rühma patsientidest ja 5,7% enoksapariiniga ravitud patsientidest (riskimäär 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, ühepoolne samaväärsuse p-väärtus = 0,003).

30. päevaks oli üldise suremuse esinemissagedus oluliselt vähenenud 3,5%-lt enoksapariini rühmas 2,9%-ni fondapariinuksi rühmas (riskimäär 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Toime MI ja RI esinemissagedusele ei olnud statistiliselt erinev fondapariinuksi ja enoksapariini ravirühmades.

9. päeval oli suure verejooksu esinemissagedus fondapariinuksi ja enoksapariini kasutamisel vastavalt 2,1% ja 4,1% (riskimäär 0,52, 95% CI, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Efektiivsuse tulemused ja suure verejooksu esinemine olid tühtivad eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmades, nagu eakad, neerukahjustusega patsiendid, samaaegselt kasutatavate trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite tüüp (aspiriin, tienopüridiinid või GP IIb/IIIa inhibiitorid).

Fondapariinuksi või enoksapariiniga ravitud patsientide alamrühmas, kellele tehti PCI, tekkis surm/MI/RI 9 päeva jooksul pärast randomiseerimist vastavalt 8,8% ja 8,2% patsientidest (riskimäär 1,08, 95% CI, 0,92;1,27). Selles alamrühmas oli 9. päeval suure verejooksu esinemissagedus fondapariinuksi ja enoksapariini kasutamisel vastavalt 2,2% ja 5,0% (riskimäär 0,43, 95% CI, 0,33;0,57).

ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

OASIS 6 oli topeltpime, randomiseeritud uuring, mis hindas fondapariinuksi (2,5 mg üks kord päevas) ohutust ja efektiivsust võrreldes tavaraviga (platseebo (47%) või fraktsioneerimata hepariiniga (53%)) ligikaudu 12000 STEMI patsiendil. Kõik patsiendid said STEMI standardravi, sealhulgas esmane PCI (31%), trombolüütikumid (45%) või reperfusiooni puudumine (24%). Trombolüütikumiga ravitud patsientidest 84% said mitte-fibriin spetsiifilist ravimit (peamiselt streptokinaasi). Keskmine ravi kestus fondapariinuksi rühmas oli 6,2 päeva. Patsientide keskmine vanus oli 61 aastat ning ligikaudu 40% olid vähemalt 65-aastased. Umbes 40% ja 14% patsientidest oli vastavalt kerge (kreatiniini kliirens ≥ 50 ... < 80 ml/min) või mõõdukas (kreatiniini kliirens ≥ 30 ... < 50 ml/min) neerukahjustus.

Esmane tulemusnäitaja oli surma ja korduva MI (re-MI) kombineeritud näitaja 30 päeva jooksul pärast randomiseerimist. Surma/re-MI esinemissagedus oli 30. päeval oluliselt vähenenud 11,1%-lt kontrollrühmas 9,7%-ni fondapariinuksi rühmas (riskimäär 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). Eelnevalt kindlaksmääratud rühmas, kus võrreldi fondapariinuksit platseeboga (st patsientidel, kes said mitte-fibriin spetsiifilisi trombolüütikume (77,3%), ei saanud reperfusiooni (22%), said fibriin-spetsiifilisi trombolüütikume (0,3%), tehti esmane PCI (0,4%)), oli surma/re-MI esinemissagedus 30. päeval oluliselt vähenenud 14,0%-lt platseebo puhul 11,3%-ni (riskimäär 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). Eelnevalt kindlaksmääratud grupis, kus fondapariinuksit võrreldi fraktsioneerimata hepariiniga (patsiendid, kellele tehti esmane PCI (58,5%), kes said fibriin-spetsiifilisi trombolüütikume (13%), mitte-fibriin-spetsiifilisi trombolüütikume (2,6%) ja kellele ei tehtud reperfusiooni (25,9%)), ei olnud fondapariinuksi ja fraktsioneerimata hepariini toime surma/re-MI esinemissagedusele 30. päeval statistiliselt erinev: vastavalt 8,3% vs 8,7% (riskimäär 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Ent selles alamrühmas patsientidel, kes said trombolüüsi või ei saanud reperfusiooni (st patsiendid, kellele ei tehtud esmast PCI), vähenes surma/re-MI esinemissagedus 30. päeval oluliselt 14,3%-lt fraktsioneerimata hepariini puhul 11,5%-ni fondapariinuksi rühmas (riskimäär 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Üldise suremuse esinemissagedus 30. päeval vähenes samuti oluliselt 8,9%-lt kontrollrühmas 7,8%-ni fondapariinuks grupis (riskimäär 0,87, 95% CI, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Suremuse erinevus oli statistiliselt oluline rühmas 1 (võrdlus platseeboga), kuid mitte rühmas 2 (võrdlus fraktsioneerimata hepariiniga). Fondapariinuks rühmas täheldatud suremuse vähenemine püsis kuni järelkontrolli lõpuni 180. päeval.

Patsientidel, kellele tehti revaskularisatsioon trombolüütikumiga, vähendas fondapariinuks oluliselt surma/re-MI esinemissagedust 30. päeval 13,6%-lt kontrollrühmas 10,9%-ni (riskimäär 0,79, 95%CI, 0,68;0,93, $p = 0,003$). Patsientide seas, kellele esialgu reperfusiooni ei tehtud, vähenes surma/re-MI esinemissagedus 30. päeval oluliselt 15%-lt kontrollrühmas 12,1%-ni fondapariinuks rühmas (riskimäär 0,79, 95% CI, 0,65;0,97, $p = 0,023$). Patsientidel, kellele tehti esmane PCI, ei olnud surma/re-MI esinemissagedus statistiliselt erinev kahe rühma vahel [6,0% fondapariinuks rühmas vs 4,8% kontrollrühmas; riskimäär 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66)].

9. päevaks esines raske hemorraagia 1,1% fondapariinuksiga ravitud patsientidest ja 1,4% kontrollrühma patsientidest. Trombolüütikumi saanud patsientide seas tekkis raske hemorraagia 1,3% fondapariinuks patsientidest ja 2,0% kontrollisikutest. Patsientidel, kellele esialgu reperfusiooni ei tehtud, oli raske hemorraagia esinemissagedus 1,2% fondapariinuks vs 1,5% kontrollrühmas. Patsientidel, kellele tehti esmane PCI, oli raske hemorraagia esinemissagedus 1,0% fondapariinuks rühmas ja 0,4% kontrollrühmas.

Efektiivsuse tulemused ja raske hemorraagia esinemine olid ühtivad eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmades, nagu eakad, neerukahjustusega patsiendid, samaaegselt kasutatavate antiagregantide tüüp (aspiriin, tienopüridiinid).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast fondapariinuks 2,5 mg ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{max} = 0,34$ mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon C_{max} poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuks farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas subkutaanse manustamise järgselt saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse C_{max} ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad fondapariinuksit 2,5 mg üks kord päevas on: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (t) – 2,8 (18%) ja C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuks tasakaalukontsentratsioonid plasmas C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Jaotumine

Fondapariinuks jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarvatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale ATIII, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Metabolism

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuks metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Ekskretsioon/Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77% neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. >75-aastastel ortopeedilise operatsiooniga patsientidel plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui <65-aastastel patsientidel.

Neerufunktsiooni häire - Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi.

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Kehakaal - Fondapariinuks plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9% tõusu 10 kg kohta).

Maksafunktsiooni häire - Fondapariinuks farmakokineetikat ei ole maksafunktsiooni häire korral hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Loomuuringud on reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks ebapiisavad piiratud arvu andmete tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdrokksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Kui fondapariinuksnaatrium lisatakse 0,9% füsioloogilise lahuse kotti, tuleks see ideaaljuhul infundeerida kohe, kuid seda võib hoida toatemperatuuril 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaassilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõel mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud bromobutüül või klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Quixidar on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit sinise automaatse turvasüsteemiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga. Intravenoosne manustamine peab toimuma olemasoleva veenitee kaudu kas otse või väikesemahulist (25 või 50 ml) 0,9% füsioloogilise lahuse kotti kasutades.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele nahaaluse süste teel manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Quixidar süsteli nõela kaitsev süsteem on loodud automaatse turvasüsteemina, kaitsmaks süstimisjärgse nõelatorke eest.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/207/001-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 21. märts 2002

Müügi loa uuendamise kuupäev: 21.märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 5 mg/0,4 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel, sisaldab 5 mg fondapariinuksnaatriumi 0,4ml süstelahuses.

Abiaine(d): Sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta ja on seega põhiliselt naatriumi vaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda süvaveenide tromboosi (SVT) ja ägeda kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi, väljaarvatud hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fondapariinuksi soovituslik annus on 7,5 mg (patsientidele kehakaaluga 50...100 kg) üks kord ööpäevas manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidele kehakaaluga < 50 kg, on soovitatav annus 5 mg. Patsientidele kehakaaluga > 100 kg, on soovitatav annus 10 mg.

Ravi tuleb jätkata vähemalt kuni 5 päeva ja kuni on rakendatud adekvaatne suukaudne antikoagulatsioon (INR väärtus 2...3). Samaaegne suukaudne antikoagulantravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja seda tavaliselt 72 tunni jooksul. Keskmise manustamisaeg kliinilistes uuringutes oli 7 päeva, ja üle 10 päeva kestva ravikuuri kliiniline kogemus on piiratud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Patsientidele vanuses ≥ 75 aasta tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega, kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb. (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuksit tuleb mõõduka neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada ettevaatusega. (Vt lõik 4.4)

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (>100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50ml/min) patsientide alarühmas. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10mg, selles alarühmas tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5mg päevas (Vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ei tohi kasutada patsientidel raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (Vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni häire - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.4).

Lapsed: - Fondapariinuks ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsesse või posterolateraalsesse piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Fondapariinuksi kasutamise kogemus hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide ravis on piiratud ja puudub trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtri paigaldamist vajavatel patsientidel.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50,000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Nagu teisi antikoagulante tuleb fondapariinuks kasutada ettevaatusega patsientidel peale kirurgilisi protseduure (< 3 päeva) ja ainult peale hemostaasi saavutamist.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Venoosse tromboembolismi (VTE) ravi ajal tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpüraasoon, tiklopidiin või klopidoogrel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Nendel patsientidel, kes saavad fondapariinuksi pigem VTE raviks kui profülaktikaks, ei tohi spinaal/epiduraalanesteesiat kirurgiliste protseduuride ajal kasutada.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud. (Vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Veritsuste sagedus Quixidar soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel < 65a., 65-75a. ja > 75a. patsientidel oli 3,0%; 4,5% ja 6,5% vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumeid enoxapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel olid 2,5%; 3,6% ja 8,3% ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 5,5%; 6,6% ja 7,4% vastavalt. Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Kliiniline kogemus patsientidel kehakaaluga < 50 kg on piiratud, fondapariinuksit tuleb kasutada selles populatsioonis ettevaatusega annuses 5 mg päevas. (vt lõigud 4.2 ja 5.2.).

Neerufunktsiooni häire

Veritsuse risk suureneb neerufunktsiooni häirete süvenemisega. Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Veritsusjuhtumeid Quixidari soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel normaalse neerufunktsiooniga, mõõduka neerupuudulikkusega, keskmise neerupuudulikkusega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel oli 3,0% (34/1132); 4,4% (32/733); 6,6% (21/318) ja 14,5% (8/55) vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumiteid enoksapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel oli 2,3% (13/559); 4,6% (17/368); 9,7% (14/145) ja 11,1% (2/18) ja mittefraksioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 6,9% (36/523); 3,1% (11/352); 11,1% (18/162) ja 10,7% (3/28) vastavalt.

Fondapariinuksion vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiini kliirens < 30ml/min) patsientidele ja teda tuleb kasutada keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiini kliirensiga 30... 50 ml/min) patsientidel ettevaatusega. Ravi kestvus ei pea ületama kliinilistes uuringutes hinnatud 7 päeva. (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiini kliirens 30...50ml/min) patsientide alarühmas. Fondapariinuksit tuleb kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas. (vt lõik 4.2)

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuksit kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem. (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid: Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ega reageeri ristuvalt hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT)-tüüp II patsientide seerumiga. Quixidari efektiivsust ja ohutust HIT-tüüp II patsientidel ei olnud põhjalikult uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuksit samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski. (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksiga läbi viidud kliinilistes uuringutes, suukaudsed antikoagulandid (varfariin) ei avaldanud fondapariinuksiga farmakokineetilist koostoimet. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10mg), ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Trombotsüütide inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuksit farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksit annus (10 mg), ei mõjutanud veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Fondapariinuksit eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuksit eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8

4.8 Kõrvaltoimed

Fondapariinuksid on hinnatud 2 517 patsiendil, kes on saanud venoosse tromboembolismi ravi fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva. Kõige tavalisemad kõrvaltoimed olid veritsused (vt lõik 4.4)

Uuringu läbiviijate poolt teatatud kõrvaltoimed on võimalikus seoses fondapariinuksiga ning on esitatud esinemissageduse järjekorras (väga sage $\geq 1/10$; sage: $\geq 100 \dots < 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000 \dots < 100$; harv: $\geq 1/10000 \dots < 1/1000$; väga harv $\leq 1/10000$) ja organsüsteemide kaupa tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass MedDRA	Kõrvaltoimed VTE ravi saanud patsientidel ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Sage:</i> verejooks (seedetrakti verejooks, hematuuria, hematoom, ninaverejooks, hemoptüüs, uterovaginaalne hemorraagia, hemartroos, silma verejooks, purpur, verevalum) <i>Aeg-ajalt:</i> aneemia, trombotsütopeenia <i>Harv:</i> muu verejooks (maksa-, retroperitoneaalne, intrakraniaalne/intratserebraalne), trombotsüteemia
Immuunsüsteemi häired	<i>Harv:</i> allergiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Harv:</i> mitte-valgulise lämmastiku (Npn) ² sisalduse suurenemine
Närvisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> peavalu <i>Harv:</i> pearinglus
Seedetrakti häired	<i>Aeg-ajalt:</i> iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i> maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Harv:</i> erütematoosne lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Aeg-ajalt:</i> valu, tursed <i>Harv:</i> süstekoha reaktsioon

(1) üksikuid kõrvalnähte ei arvestatud, v.a kui need olid meditsiiniliselt olulised.

(2) Npn all mõeldakse mitte-valgulist-lämmastikku, nt urea, kusihape, aminohapped jt.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuksid kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Antidooti fondapariinuksile ei ole teada.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antitrombootiline ravim.

ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (antitrombiin) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt antitrombiin -le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist antitrombiin poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Raviks kasutatud annustes ei mõjuta fondapariinuks kliiniliselt olulisel määral tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Suuremates annustes, võivad tekkida mõõdukad muutused aPTT-s. Koostoime uuringus kasutatud 10 mg fondapariinuks annus oluliselt ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Fondapariinuks ei reageeri ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeenias haigete vereseerumiga.

Kliinilised uuringud

Fondapariinuks kliiniline programm venoosse tromboembolismi ravis loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravis. II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 4 874 patsiendi.

Süvaveeni tromboosi ravi

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ägeda sümptomaatilise süvaveenide tromboosi kinnitatud diagnoosi korral võrreldi fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas enoksapariinnaatriumiga 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas. Kokku raviti 2 192 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 26 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne enoksapariinravile (VTE suhe vastavalt 3,9% ja 4,1%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,1% suuremat veritsuse esinemist võrreldes 1,2%-ga enoksapariini grupis.

Kopsuarteri trombemboolia ravi

Randomiseeritud, avatud, kliiniline uuring oli läbiviidud ägeda sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia kinnitatud diagnoosiga patsientidel. Diagnoos oli kinnitatud objektiivsete testidega (kopsude skanneerimine, kopsude angiograafia või CT skanneerimine). Patsiendid, kes vajasisid trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtrit olid uuringust välja arvatud. Randomiseeritud patsiendid võisid saada skriining faasis eelnevar ravi mittefraktsioneeritud hepariiniga, kuid üle 24 tunni jooksul raviannustes antikoagulante saanud patsiendid ja ka patsiendid ravile allumatu

hüpertensiooniga olid uuringust välja arvatud. Fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas oli võrreldud mittefraktsioneeritud hepariini i.v. boolusena (5000 TŪ), millele järgnes pidev i.v. infusioon kohandatud säilitama 1,5...2,5 kordset aPTT kontrollväärtust. Kokku raviti 2184 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 22 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne mittefraktsioneeritud hepariini ravile (VTE suhe vastavalt 3,8% ja 5,0%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,3% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 1,1%-ga mittefraktsioneeritud hepariini grupis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fondaparinux naatriumi farmakokineetika tuleneb fondaparinux'i plasmakontsentratsioonist määratud faktor Xa aktiivsuse järgi. Ainult fondaparinux võib olla kasutatud anti-Xa aktiivsuse määra väljendamiseks (hepariini ja MMH rahvusvahelised standardid ei sobi). Selle tulemusena fondaparinux'i kontsentratsioon on väljendatud milligrammides (mg)

Imendumine: pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100%). Pärast 2,5 mg fondapariinuksi ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon $C_{\max}$ poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse $C_{\max}$ ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad 2,5 mg fondapariinuksit üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksi tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

SVT ja KATE ravis patsientide kehakaalu järgi kohandatud annused: fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50...100 kg kaasaarvatud) ja 10 mg (kehakaal > 100 kg) üks kord päevas, tagavad sarnased ilmingud kõikides kaalukategooriates

Fondapariinuksi farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna VTE patsientidel, kes saavad fondapariinuksi pakutud annustes on: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Seotud 5 ja 95 protsentiilid on $C_{\max}$ (mg/l) 0,97 ja 1,92; ja $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 ja 0,95 vastavalt.

Jaotumine

Fondapariinuksi jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasardatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale antitrombiini, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Metabolism

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuksi metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Ekskretsioon/Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77 % neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid:

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. Peale ortopeedilist operatsiooni fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas saanud > 75-aastastel patsientidel, määratud plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui < 65-aastastel patsientidel. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas peale ortopeedilist operatsiooni saanud patsientide seas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel.

Kehakaal - Fondapariinuks plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9 % tõusu 10 kg kohta).

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Maksafunktsiooni häire - Fondapariinuks farmakokineetikat ei ole maksafunktsiooni häire korral hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva annustamisega ja reproduktsoonitoksilisuse loomuringud ei toonud esile mingit spetsiifilist riski, kuid ohutuse aspekti hindamiseks nad on ebapiisavad piiratud loomaliikide osaluse tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaassilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõel mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Quixidar 5mg/0,4ml on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit oranžvärvi automaatse turvasüsteemiga. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Quixidar süsteli nõela kaitsev süsteem on loodud automaatse turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/207/009-011, 18

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 21. märts 2002

Müügiloo uuendamise kuupäev: 21. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel, sisaldab 7,5 mg fondapariinuksnaatriumi 0,6ml süstelahuses.

Abiaine(d): Sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta ja on seega põhiliselt naatriumi vaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda süvaveenide tromboosi (SVT) ja ägeda kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi, väljaarvatud hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fondapariinuksi soovituslik annus on 7,5 mg (patsientidele kehakaaluga 50...100 kg) üks kord ööpäevas manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidele kehakaaluga < 50 kg, on soovitatav annus 5 mg. Patsientidele kehakaaluga > 100 kg, on soovitatav annus 10 mg.

Ravi tuleb jätkata vähemalt kuni 5 päeva ja kuni on rakendatud adekvaatne suukaudne antikoagulatsioon (INR väärtus 2...3). Samaaegne suukaudne antikoagulantravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja seda tavaliselt 72 tunni jooksul. Keskmise manustamisaeg kliinilistes uuringutes oli 7 päeva, ja üle 10 päeva kestva ravikuuri kliiniline kogemus on piiratud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Patsientidele vanuses ≥ 75 aasta tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega, kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb. (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuksit tuleb mõõduka neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.4)

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientide alarühmas. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10 mg, selles alarühmas tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5 mg päevas (Vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ei tohi kasutada patsientidel raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni häire - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.4).

Lapsed: - Fondapariinuksit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalsesse või posterolateraalsesse piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Fondapariinuksi kasutamise kogemus hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide ravis on piiratud ja puudub trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtri paigaldamist vajavatel patsientidel.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50,000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Nagu teisi antikoagulante tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega patsientidel peale kirurgilisi protseduure (< 3päeva) ja ainult peale hemostaasi saavutamist.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Venoosse tromboembolismi (VTE) ravi ajal tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinpirasoon, tiklopidiin või klopidoogrel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Nendel patsientidel, kes saavad fondapariinuksit pigem VTE raviks kui profülaktikaks, ei tohi spinaal/epiduraalanesteasiat kirurgiliste protseduuride ajal kasutada.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud. (Vt lõik 5.2). Veritsuste sagedus Quixidar soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel < 65a., 65-75a. ja >75a. patsientidel oli 3,0 %; 4,5 % ja 6,5 % vastavalt. Analooegseid veritsusjuhtumeid enoxapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel olid 2,5 %; 3,6 % ja 8,3 % ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 5,5 %; 6,6 % ja 7,4 % vastavalt. Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Kliiniline kogemus patsientidel kehakaaluga < 50 kg on piiratud, fondapariinuksit tuleb kasutada selles populatsioonis ettevaatusega annuses 5 mg päevas. (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häire

Veritsuse risk suureneb neerufunktsiooni häirete süvenemisega. Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Veritsusjuhtumeid Quixidari soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel normaalse neerufunktsiooniga, mõõduka neerupuudulikkusega, keskmise neerupuudulikkusega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel oli 3,0% (34/1132); 4,4% (32/733); 6,6% (21/318) ja 14,5% (8/55) vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumiteid enoksapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel oli 2,3% (13/559); 4,6% (17/368); 9,7% (14/145) ja 11,1% (2/18) ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 6,9% (36/523); 3,1% (11/352); 11,1% (18/162) ja 10,7% (3/28) vastavalt.

Fondapariinuks on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30ml/min) patsientidele ja teda tuleb kasutada keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirensiga 30... 50 ml/min) patsientidel ettevaatusega. Ravi kestvus ei pea ületama kliinilistes uuringutes hinnatud 7 päeva. (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50ml/min) patsientide alarühmas. Fondapariinuksi tuleb kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10mg tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5mg päevas. (vt lõik 4.2)

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuksi kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem. (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid

Fondapariinuks ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ega reageeri ristuvalt hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT)-tüüp II patsientide seerumiga. Quixidari efektiivsust ja ohutust HIT-tüüp II patsientidel ei olnud põhjalikult uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuksi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski. (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksiga läbi viidud kliinilistes uuringutes, suukaudsed antikoagulandid (varfariin) ei avaldanud fondapariinuksiga farmakokineetilist koostoimet. Koostoimete uuringutes kasutatud Fondapariinuksi annus (10 mg), ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Trombotsüütide inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja dogoksiin ei mõjuta fondapariinuksi farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksi annus (10 mg), ei mõjutanud veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne imendumine on imikul ebatõenäoline.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Fondapariinuksid on hinnatud 2 517 patsiendil, kes on saanud venoosse tromboembolismi ravi fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva. Kõige tavalisemad kõrvaltoimed olid veritsused (vt lõik 4.4)

Uuringu läbiviijate poolt teatatud kõrvaltoimed on võimalikus seoses fondapariinuksiga ning on esitatud esinemissageduse järjekorras (väga sage $\geq 1/10$; sage: $\geq 100 \dots < 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000 \dots < 100$; harv: $\geq 1/10000 \dots < 1/1000$; väga harv $\leq 1/10000$) ja organsüsteemide kaupa tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass MedDRA	Kõrvaltoimed VTE ravi saanud patsientidel ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Sage:</i> verejooks (seedetrakti verejooks, hematuuria, hematoom, ninaverejooks, hemoptüüs, uterovaginaalne hemorraagia, hemartroos, silma verejooks, purpur, verevalum) <i>Aeg-ajalt:</i> aneemia, trombotsütopeenia <i>Harv:</i> muu verejooks (maksa-, retroperitoneaalne, intrakraniaalne/intratserebraalne), trombotsüteemia
Immuunsüsteemi häired	<i>Harv:</i> allergiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Harv:</i> mitte-valgulise lämmastiku (Npn) ² sisalduse suurenemine
Närvisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> peavalu <i>Harv:</i> pearinglus
Seedetrakti häired	<i>Aeg-ajalt:</i> iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i> maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Harv:</i> erütematoosne lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Aeg-ajalt:</i> valu, tursed <i>Harv:</i> süstekoha reaktsioon

(1) üksikuid kõrvalnähte ei arvestatud, v.a kui need olid meditsiiniliselt olulised.

(2) Npn all mõeldakse mitte-valgulist-lämmastikku, nt urea, kusihape, aminohapped jt.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuksid kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Antidooti fondapariinuksile ei ole teada.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antitrombootiline ravim.

ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (antitrombiin) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt antitrombiin -le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist antitrombiin poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Raviks kasutatud annustes ei mõjuta fondapariinuks kliiniliselt olulisel määral tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Suuremates annustes, võivad tekkida mõõdukad muutused aPTT-s. Koostoime uuringus kasutatud 10 mg fondapariinuks annus oluliselt ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Fondapariinuks ei reageeri ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeenias haigete vereseerumiga.

Kliinilised uuringud

Fondapariinuks kliiniline programm venoosse tromboembolismi ravis loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravis. II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 4 874 patsiendi.

Süvaveeni tromboosi ravi

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ägeda sümptomaatilise süvaveenide tromboosi kinnitatud diagnoosi korral võrreldi fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas enoksapariinnaatriumiga 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas.

Kokku raviti 2 192 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 26 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne enoksapariinravile (VTE suhe vastavalt 3,9 % ja 4,1 %).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,1% suuremat veritsuse esinemist võrreldes 1,2 %-ga enoksapariini grupis.

Kopsuarteri trombemboolia ravi

Randomiseeritud, avatud, kliiniline uuring oli läbiviidud ägeda sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia kinnitatud diagnoosiga patsientidel. Diagnoos oli kinnitatud objektiivsete testidega (kopsude skanneerimine, kopsude angiograafia või CT skanneerimine). Patsiendid, kes vajasisid trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtrit olid uuringust välja arvatud. Randomiseeritud patsiendid võisid saada skriining faasis eelnevar ravi mittefraktsioneeritud hepariiniga, kuid üle 24

tunni jooksul raviannustes antikoagulante saanud patsiendid ja ka patsiendid ravile allumatu hüpertensiooniga olid uuringust välja arvatud. Fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas oli võrreldud mittefraktsioneeritud hepariiniga i.v. boolusena (5000 TÜ), millele järgnes pidev i.v. infusioon kohandatud säilitama 1,5...2,5 kordset aPTT kontrollväärtust. Kokku raviti 2 184 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 22 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne mittefraktsioneeritud hepariini ravile (VTE suhe vastavalt 3,8 % ja 5,0 %).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,3 % suuremat veritsuste esinemist võrreldes 1,1 %-ga mittefraktsioneeritud hepariini grupis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fondaparinux naatriumi farmakokineetika tuleneb fondaparinux'i plasmakontsentratsioonist määratud faktor Xa aktiivsuse järgi. Ainult fondaparinux võib olla kasutatud anti-Xa aktiivsuse määra väljendamiseks (hepariini ja MMH rahvusvahelised standardid ei sobi). Selle tulemusena fondaparinux'i kontsentratsioon on väljendatud milligrammides (mg)

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100 %). Pärast fondapariinuksi 2,5 mg ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon $C_{\max}$ poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuksi farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Ükskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse $C_{\max}$ ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad 2,5 mg fondapariinuksit üks kord päevas on: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (t) – 2,8 (18%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuksi tasakaalukontsentratsioonid plasmas $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

SVT ja KATE ravis patsientide kehakaalu järgi kohandatud annused: fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50...100 kg kaasaarvatud) ja 10 mg (kehakaal > 100 kg) üks kord päevas, tagavad sarnased ilmingud kõikides kaalukategooriates

Fondapariinuksi farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna VTE patsientidel, kes saavad fondapariinuksi pakutud annustes on: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) ja $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Seotud 5 ja 95 protsentiilid on $C_{\max}$ (mg/l) 0,97 ja 1,92; ja $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 ja 0,95 vastavalt.

Jaotumine

Fondapariinuksi jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarvatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale antitrombiini, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Metabolism

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuks metaboolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Ekskretsioon/Eliminatsioon:

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77% neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid:

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. Peale ortopeedilist operatsiooni fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas saanud > 75-aastastel patsientidel, määratud plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui < 65-aastastel patsientidel. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas peale ortopeedilist operatsiooni saanud patsientide seas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel.

Kehakaal - Fondapariinuks plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9% tõusu 10 kg kohta).

Sugu - Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Maksafunktsiooni häire - Fondapariinuks farmakokineetikat ei ole maksafunktsiooni häire korral hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva annustamisega ja reproduktsioonitoksilisuse loomuringud ei toonud esile mingit spetsiifilist riski, kuid ohutuse aspekti hindamiseks nad on ebapiisavad piiratud loomaliikide osaluse tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaasilinder (1 ml), millel on kinnitatud nõel mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Quixidar 7,5mg/0,6ml on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit fuksiinpunase automaatse turvasüsteemiga. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Quixidar süsteli nõela kaitsev süsteem on loodud automaatse turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 21. märts 2002

Müügiloo uuendamise kuupäev: 21.märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 10 mg/0,8 ml süstelahus, süstel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel, sisaldab 10 mg fondapariinuksnaatriumi 0,8ml süstelahuses.

Abiaine(d): Sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta ja on seega põhiliselt naatriumi vaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda süvaveenide tromboosi (SVT) ja ägeda kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi, väljaarvatud hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad trombolüüsi või kopsu embolektoomiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Fondapariinuksi soovituslik annus on 7,5 mg (patsientidele kehakaaluga 50...100 kg) üks kord ööpäevas manustatuna nahaaluse süstena. Patsientidele kehakaaluga < 50 kg, on soovitatav annus 5 mg. Patsientidele kehakaaluga > 100 kg, on soovitatav annus 10 mg.

Ravi tuleb jätkata vähemalt kuni 5 päeva ja kuni on rakendatud adekvaatne suukaudne antikoagulatsioon (INR väärtus 2...3). Samaaegne suukaudne antikoagulantravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja seda tavaliselt 72 tunni jooksul. Keskmise manustamisaeg kliinilistes uuringutes oli 7 päeva, ja üle 10 päeva kestva ravikuuri kliiniline kogemus on piiratud.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Patsientidele vanuses ≥ 75 aasta tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega, kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb. (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuksit tuleb mõõduka neerufunktsiooni häiretega patsientidel kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.4)

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (>100kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiini kliirens 30...50ml/min) patsientide alarühmas. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10mg, selles alarühmas tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5mg päevas (Vt lõik 4.4).

Fondapariinuksi ei tohi kasutada patsientidel raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni häire - Annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb fondapariinuksit kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.4).

Lapsed - Fondapariinuksit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 17 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Fondapariinuksit manustatakse sügava nahaaluse süstena kui patsient on lamavas asendis. Süst tehakse kõhu anterolateraalssesse või posterolateraalssesse piirkonda, vaheldumisi vasakule ja paremale poolele. Vältimaks ravimi kadu süsteli kasutamisel, ärge väljutage enne süstimist süstelis olevat õhumulli. Nõel viiakse kogu pikkuses perpendikulaarselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavoldi sisse. Nahavolti tuleb hoida kogu süstimise ajal.

Lisajuhised kasutamise, käsitlemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- aktiivne kliiniliselt oluline veritsus;
- äge bakteriaalne endokardiit;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fondapariinuks on ettenähtud ainult nahaaluseks manustamiseks. Mitte manustada lihasesisesi.

Fondapariinuksi kasutamise kogemus hemodünaamiliselt ebastabiilsete patsientide ravis on piiratud ja puudub trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtri paigaldamist vajavatel patsientidel.

Hemorraagia

Fondapariinuksit tuleb manustada ettevaatusega suurenenud hemorraagiariskiga patsientidele, kellel on kaasasündinud või omandatud veritsushäired (nt trombotsüütide arv < 50,000/mm³), aktiivne haavandiline seedetraktihaigus ja hiljutine intrakraniaalne hemorraagia, või neile on hiljuti tehtud aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon ja patsientidele erigruppidest, mis on loetletud allpool.

Nagu teisi antikoagulante tuleb fondapariinuksi kasutada ettevaatusega patsientidel peale kirurgilisi protseduure (< 3päeva) ja ainult peale hemostaasi saavutamist.

Ravimeid, mis suurendavad hemorraagia tekkeriski, ei tohi fondapariinuksiga samaaegselt manustada. Selliste ravimite hulka kuuluvad desirudiin, fibrinolüütilised ained, GP IIb/IIIa retseptorantagonistid, hepariin, heparinoidid või madalmolekulaarsed hepariinid (MMH). Venoosse tromboembolismi (VTE) ravi ajal tuleb samaaegselt rakendada ravi vitamiin K antagonistidega, vastavalt informatsioonile lõigus 4.5. Teisi trombotsüütide agretsioonivastaseid ravimeid (atsetüülsalitsüülhape, dipüridamool, sulfiinipüraasoon, tiklopidiin või klopidoogreel), ja MSPVA-id tuleb kasutada ettevaatusega. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, tuleb rakendada hoolikat jälgimist.

Spinaal/epiduraalanesteesia

Nendel patsientidel, kes saavad fondapariinuksit pigem VTE raviks kui profülaktikaks, ei tohi spinaal/epiduraalanesteasiat kirurgiliste protseduuride ajal kasutada.

Eakad patsiendid

Eakate patsientide populatsioonis on suurenenud veritsuse risk. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega on eakatel fondapariinuksi eliminatsioon aeglustunud ja ravimi kontsentratsioon organismis suurenenud. (Vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused). Veritsuste sagedus Quixidar soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel < 65a., 65-75a. ja >75a. patsientidel oli 3,0%; 4,5% ja 6,5% vastavalt. Analooegseid veritsusjuhtumeid enoxapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel olid 2,5%; 3,6% ja 8,3% ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks

soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 5,5%; 6,6% ja 7,4% vastavalt. Fondapariinuksit tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. (vt lõik 4.2).

Väike kehakaal

Kliiniline kogemus patsientidel kehakaaluga <50 kg on piiratud, fondapariinuksit tuleb kasutada selles populatsioonis ettevaatusega annuses 5 mg päevas. (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häire: Veritsuse risk suureneb neerufunktsiooni häirete süvenemisega.

Fondapariinuks eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu. Veritsusjuhtumeid Quixidari soovitatud annustes SVT ja PE raviks saanutel normaalse neerufunktsiooniga, mõõduka neerupuudulikkusega, keskmise neerupuudulikkusega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel oli 3,0% (34/1132); 4,4%(32/733); 6,6% (21/318) ja 14,5% (8/55) vastavalt. Analoogete veritsusjuhtumeid enoksapariini soovitatud annustes SVT raviks saanutel patsientidel oli 2,3%(13/559); 4,6% (17/368); 9,7% (14/145) ja 11,1% (2/18) ja mittefraktsioneeritud hepariini PE raviks soovitatud annustes saanutel patsientidel oli 6,9% (36/523); 3,1% (11/352); 11,1% (18/162) ja 10,7% (3/28) vastavalt.

Fondapariinuksi on vastunäidustatud raske neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens < 30ml/min) patsientidele ja teda tuleb kasutada keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirensiga 30... 50 ml/min) patsientidel ettevaatusega. Ravi kestvus ei pea ületama kliinilistes uuringutes hinnatud 7 päeva. (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Puuduvad kogemused kõrge kehakaaluliste (> 100 kg) keskmise neerufunktsiooni häiretega (kreatiniini kliirens 30...50ml/min) patsientide alarühmas. Fondapariinuksi tuleb kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega. Farmakokineetilise modelleerimise alusel peale alg päevaannust 10mg tuleb kaaluda annuse vähendamist kuni 7,5mg päevas. (Vt lõik 4.2)

Raske maksa funktsiooni häire

Fondapariinuksi kasutamisse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest raske maksapuudulikkusega patsientidel on koagulatsioonifaktorite vaeguse tõttu veritsuse tekkerisk suurem. (vt lõik 4.2).

Hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga patsiendid: Fondapariin ei seonu trombotsüütide faktor 4-ga ega reageeri ristuvalt hepariinist indutseeritud trombotsütopeeniaga (HIT)-tüüp II patsientide seerumiga. Quixidari efektiivsust ja ohutust HIT-tüüp II patsientidel ei olnud põhjalikult uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Veritsuse risk suureneb fondapariinuksi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad hemorraagia riski. (vt lõik 4.4).

Fondapariinuksiga läbiviidud kliinilistes uuringutes, suukaudsed antikoagulandid (varfariin) ei avaldanud fondapariinuksiga farmakokineetilist koostoimet. Koostoimete uuringutes kasutatud fondapariinuksi annus (10mg), ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Trombotsüütide inhibiitorid (atsetüülsalitsüülhape), MSPVAd (piroksikaam) ja digoksiin ei mõjuta fondapariinuksi farmakokineetikat. Koostoimete uuringutes kasutatud Quixidari annus (10 mg), ei mõjutanud veritsusaega atsetüülsalitsüülhappe ja piroksikaami ravi tingimustes, ega ka digoksiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Loomuuringute andmed toimest rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule on piiratud andmete tõttu ebapiisavad. Fondapariinuksit ei tohi rasedatele naistele määrata, juhul kui see ei ole hädavajalik.

Fondapariinuks eritub roti emapiima, kuid ei ole teada, kas fondapariinuks eritub ka inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal fondapariinuksiga soovitatav. Kuigi suukaudne

imendumine on imikul ebatõenäoline.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Fondapariinuksid on hinnatud 2 517 patsiendil, kes on saanud venoosse tromboembolismi ravi fondapariinuksiga keskmiselt 7 päeva. Kõige tavalisemad kõrvaltoimed olid veritsused (vt lõik 4.4)

Uuringu läbiviijate poolt teatatud kõrvaltoimed on võimalikus seoses fondapariinuksiga ning on esitatud esinemissageduse järjekorras (väga sage $\geq 1/10$; sage: $\geq 100 \dots < 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000 \dots < 100$; harv: $\geq 1/10000 \dots < 1/1000$; väga harv $\leq 1/10000$) ja organsüsteemide kaupa tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass MedDRA	Kõrvaltoimed VTE ravi saanud patsientidel ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Sage:</i> verejooks (seedetrakti verejooks, hematuuria, hematoom, ninaverejooks, hemoptüüs, uterovaginaalne hemorraagia, hemartroos, silma verejooks, purpur, verevalum) <i>Aeg-ajalt:</i> aneemia, trombotsütopeenia <i>Harv:</i> muu verejooks (maksa-, retroperitoneaalne, intrakraniaalne/intratserebraalne), trombotsüteemia
Immuunsüsteemi häired	<i>Harv:</i> allergiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Harv:</i> mitte-valgulise lämmastiku (Npn) ² sisalduse suurenemine
Närvisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> peavalu <i>Harv:</i> pearinglus
Seedetrakti häired	<i>Aeg-ajalt:</i> iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i> maksafunktsiooni häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Harv:</i> erütematoosne lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Aeg-ajalt:</i> valu, tursed <i>Harv:</i> süstekoha reaktsioon

(1) üksikuid kõrvalnähte ei arvestatud, v.a kui need olid meditsiiniliselt olulised.

(2) Npn all mõeldakse mitte-valgulist-lämmastikku, nt urea, kusihape, aminohapped jt.

4.9 Üleannustamine

Fondapariinuksid kasutamine soovitatust suuremates annustes võib viia suurenenud veritsusriskile. Antidooti fondapariinuksile ei ole teada.

Veritsuskomplikatsiooniga seotud üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja otsida veritsuse primaarset põhjust. Tuleb kaaluda ka sobiva ravi alustamist, nagu kirurgiline hemostaas, vere asendamine, värske plasma transfusioon, plasmaferees.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antitrombootiline ravim.
ATC-kood: B01AX05

Farmakodünaamilised toimed

Fondapariinuks on aktiveeritud Faktor X (Xa) sünteetiline ja selektiivne inhibiitor. Fondapariinuks antitrombootiline aktiivsus tuleneb antitrombiin III (antitrombiin) vahendatud Faktor Xa selektiivsest inhibeerimisest. Seondudes selektiivselt antitrombiin -le, potentseerib fondapariinuks (ligikaudu 300 korda) Faktor Xa loomulikku neutraliseerimist antitrombiin poolt. Faktor Xa neutraliseerimine katkestab verehüübimise kaskaadi ja inhibeerib nii trombiini moodustumist kui trombi teket. Fondapariinuks ei inaktiveeri trombiini (aktiveeritud Faktor II) ega oma toimet trombotsüütidele.

Raviks kasutatud annustes ei mõjuta fondapariinuks kliiniliselt olulisel määral tavalisi koagulatsiooniteste nagu osaline aktiveeritud tromboplastiini aeg (aPTT), aktiveeritud hüübivusaeg (ACT) või protrombiiniaeg (PT)/International Normalised Ratio (INR), plasmatestides ega veritsusaega või fibrinolüütilist aktiivsust. Suuremates annustes, võivad tekkida mõõdukad muutused aPTT-s. Koostoime uuringus kasutatud 10 mg fondapariinuks annus oluliselt ei mõjutanud varfariini antikoagulatsooni jälgitavaid (INR) väärtusi.

Fondapariinuks ei reageeri ristuvalt hepariini poolt indutseeritud trombotsütopeenias haigete vereseerumiga.

Kliinilised uuringud

Fondapariinuks kliiniline programm venoosse tromboembolismi ravis loodi näitamaks fondapariinuks efektiivsust süvaveenide tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravis. II ja III faasi kliinilistes uuringutes uuriti üle 4 874 patsiendi.

Süvaveenide tromboosi ravi

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus ägeda sümptomaatilise süvaveenide tromboosi kinnitatud diagnoosi korral võrreldi fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas enoksapariinnaatriumiga 1 mg/kg nahaalusi kaks korda päevas.

Kokku raviti 2 192 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 26 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne enoksapariinravile (VTE suhe vastavalt 3,9% ja 4,1%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,1% suuremat veritsuse esinemist võrreldes 1,2%-ga enoksapariini grupis.

Kopsuarteri trombemboolia ravi

Randomiseeritud, avatud, kliiniline uuring oli läbiviidud ägeda sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia kinnitatud diagnoosiga patsientidel. Diagnoos oli kinnitatud objektiivsete testidega (kopsude skanneerimine, kopsude angiograafia või CT skanneerimine). Patsiendid, kes vajasisid trombolüüsi, embolektoomiat või vena cava filtrit olid uuringust välja arvatud. Randomiseeritud

patsiendid võisid saada skriining faasis eelnevar ravi mittefraktsioneeritud hepariiniga, kuid üle 24 tunni jooksul raviannustes antikoagulante saanud patsiendid ja ka patsiendid ravile allumatu hüpertensiooniga olid uuringust välja arvatud. Fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) või 10 mg (kehakaal > 100 kg) nahaalusi üks kord päevas oli võrreldud mittefraktsioneeritud hepariiniga i.v. boolusena (5000 TÜ), millele järgnes pidev i.v. infusioon kohandatud säilitama 1,5...2,5 kordset aPTT kontrollväärtust. Kokku raviti 2184 patsienti; kummaski grupis kestis ravi vähemalt 5 päeva ja kuni 22 päeva (keskmine 7 päeva). Mõlemad ravigrupid said ka ravi vitamiin K antagonistidega, mis tavaliselt algas 72 tunni jooksul alates esimesest uuringuravimi manustamisest ja jätkus 90 ± 7 päeva, annuse regulaarse kohandamisega kuni INR 2...3 väärtuse saavutamiseni. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja koosnes kinnitatud sümptomaatilistest korduvatest mitte-fataalsetest VTE ja fataalsetest VTE juhtumitest teatatud kuni 97-nda päevani. Oli demonstreeritud, et ravi fondapariinuksiga on vähemalt võrdne mittefraktsioneeritud hepariin ravile (VTE suhe vastavalt 3,8% ja 5,0%).

Esialgse raviperioodi ajal täheldati fondapariinuksit saanud patsientide seas 1,3% suuremat veritsuste esinemist võrreldes 1,1%-ga mittefraktsioneeritud hepariini grupis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fondaparinux naatriumi farmakokineetika tuleneb fondaparinux'i plasmakontsentratsioonist määratud faktor Xa aktiivsuse järgi. Ainult fondaparinux võib olla kasutatud anti-Xa aktiivsuse määra väljendamiseks (hepariini ja MMH rahvusvahelised standardid ei sobi). Selle tulemusena fondaparinux'i kontsentratsioon on väljendatud milligrammides (mg)

Imendumine

Pärast nahaalust manustamist, imendub täielikult ja kiiresti (absoluutne biosaadavus 100 %). Pärast 2,5 mg fondapariinuks ühekordset naha-alust süsti noortele tervetele isikutele, tekib plasmakontsentratsiooni maksimum (keskmine $C_{max} = 0,34$ mg/l) 2 tundi pärast annustamist. Plasmakontsentratsioon C_{max} poole väärtuseni jõuab 25 minutit pärast annustamist.

Eakatel tervetel isikutel, on subkutaanse manustamise korral fondapariinuks farmakokineetika lineaarne vahemikus 2...8 mg. Üskord päevas manustamise järgselt, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast 3...4 päeva koos 1,3-kordse C_{max} ja AUC suurenemisega.

Farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna puusaproteesi operatsiooni patsientidel, kes saavad 2,5 mg fondapariinuksit üks kord päevas on: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (t) – 2,8 (18%) ja C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Puusaluumurruga patsientidel, seotud nende kõrge eaga, on fondapariinuks tasakaalukontsentratsioonid plasmas C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

SVT ja KATE ravis patsientide kehakaalu järgi kohandatud annused: fondapariinuks 5 mg (kehakaal < 50 kg), 7,5 mg (kehakaal 50...100 kg kaasaarvatud) ja 10 mg (kehakaal > 100 kg) üks kord päevas, tagavad sarnased ilmingud kõikides kaalukategooriates

Fondapariinuks farmakokineetiliste parameetrite keskmine (CV%) tasakaal arvestatuna VTE patsientidel, kes saavad fondapariinuks pakutud annustes on: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8%) ja C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Seotud 5 ja 95 protsentiilid on C_{max} (mg/l) 0,97 ja 1,92; ja C_{min} (mg/l) 0,24 ja 0,95 vastavalt.

Jaotumine

Fondapariinuks jaotusruumala on piiratud (7...11 liitrit). *In vitro*, on fondapariinuks suures ulatuses ja spetsiifiliselt seondunud antitrombiin-valgule annusest sõltuva plasmakontsentratsiooni seonduvusega (98,6%...97,0% kontsentratsioonivahemikus 0,5...2 mg/l). Fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega, kaasarvatud trombotsüütide faktor 4 (PF4).

Kuna fondapariinuks ei seonu märkimisväärselt teiste plasmavalkudega peale antitrombiini, ei ole ka oodata koostoimeid teiste ravimitega selle valguga sidumiskohast väljatõrjumise tasemel.

Metabolism

Kuigi seda ei ole täielikult hinnatud, puuduvad andmed fondapariinuks metabolismist ja pole ka andmeid aktiivsete metaboliitide tekke kohta.

Fondapariinuks ei inhibeeri CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4) *in vitro*. Seega, eeldatavasti ei teki fondapariinuks kasutamisel koostoimeid teiste ravimitega *in vivo* CYP-vahendatud metabolismi inhibeerimisest.

Ekskretsioon/Eliminatsioon

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 17 tundi ja tervetel eakatel isikutel umbes 21 tundi. Fondapariinuks eritub 64...77 % neerude kaudu muutumatul kujul.

Patsientide eripopulatsioonid:

Lapsed - Fondapariinuksit ei ole selles populatsioonis uuritud.

Eakad patsiendid - Vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, seega eakatel on võimalik fondapariinuks eliminatsiooni aeglustumine. Peale ortopeedilist operatsiooni fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas saanud > 75-aastastel patsientidel, määratud plasmakliirens oli 1,2...1,4 korda madalam kui <65-aastastel patsientidel. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel

Neerufunktsiooni häire - Fondapariinuks 2,5 mg üks kord päevas peale ortopeedilist operatsiooni saanud patsientide seas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min), on plasma kliirens 1,2...1,4 korda madalam kerge neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja keskmiselt 2 korda madalam mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min). Raske neerupuulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), on plasma kliirens ligikaudu 5 korda madalam kui normaalse neerufunktsiooni korral. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli assotsieerunud terminaalne poolväärtusaeg 29 tundi ja raske neerupuudulikkusega patsientidel 72 tundi. Sarnaseid omadusi on täheldatud SVT ja KATE-ga patsientidel.

Kehakaal - Fondapariinuks plasma kliirens suureneb kehakaaluga (9 % tõusu 10 kg kohta).

Sugu -Pärast kehakaalu järgi kohandamist üldisi erinevusi ei ole täheldatud.

Rass - Rassist sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi uuritud ei ole. Kuigi Aasias (Jaapanis) tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei täheldatud farmakokineetilise profiili erinevust võrreldes Kaukaasia tervete vabatahtlikega. Samuti ei leitud plasma kliirensi erinevusi ortopeedilistel operatsioonidel olnud mustanahaliste ja Kaukaasia patsientide vahel.

Maksafunktsiooni häire - Fondapariinuks farmakokineetikat ei ole maksafunktsiooni häire korral hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed tavapärastest farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse uuringutest ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva annustamisega ja reproduktsioonitoksilisuse loomuringud ei toonud esile mingit spetsiifilist riski, kuid ohutuse aspekti hindamiseks nad on ebapiisavad piiratud loomaliikide osaluse tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I klaasilindrist (1 ml), millel on kinnitatud nõi mõõduga 27 x 12,7 mm, mis on kaitstud klorobutüül elastomeer silinderja kattega.

Quixidar 10mg/0,8 ml on saadaval järgmistes pakendisuurustes: 2, 7, 10 ja 20 süstelit lilla automaatse turvasüsteemiga. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nahaalune süste tuleb teha sama moodi kui klassikalise süstlaga.

Parenteraalset lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas.

Ise enesele manustamise juhised on toodud pakendi infolehes.

Quixidar süsteli nõela kaitsev süsteem on loodud automaatse turvasüsteemina süstimisjärgsete nõelatorgete vältimiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. See ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 21. märts 2002

Müügiloa uuendamise kuupäev: 21.märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD

Retseptiravim.

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

• MUUD TINGIMUSED

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalve süsteem (nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud 2006. a juuni versioonis) on paigas ja toimib enne ravimipreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Müügiloa hoidja on kohustatud läbi viima uuringuid ja täiendavaid ravimiohutuse järelevalve toiminguid, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaani (RMP) versioonil 1.2 ja selle järgnevatel CHMP poolt heaks kiidetud uuendustel põhinevas ravimiohutuse järelevalve plaanis.

Vastavalt CHMP juhisele inimestel kasutatavate ravimipreparaatide riskijuhtimise süsteemide kohta tuleb uuendatud RMP esitada samal ajal järgmise perioodilise ohutusaruandega (PSUR).

Lisaks tuleb kaasajastatud RMP esitada järgmistel juhtudel:

- Kui saadakse uut informatsiooni, mis võib mõjutada olemasolevaid ohutusandmeid, ravimiohutuse järelevalve plaani või riski minimeerimise toiminguid
- 60 päeva jooksul pärast tähtsa (ravimiohutuse järelevalve või riski minimeerimise) verstaposti saavutamist
- EMEA nõudmisel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml süstelahus
Fondapariinuksnaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,3 ml) sisaldab 1,5 mg fondapariinuksnaatriumi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/207/005 – 2 süstelit
EU/1/02/207/006 – 7 süstelit
EU/1/02/207/007 – 10 süstelit
EU/1/02/207/008 – 20 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr: (number)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml süstelahus
Fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml süstelahus
Fondapariinuksnaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,5 ml) sisaldab 2,5 mg fondapariinuksnaatriumi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne või intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: (number)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml süstelahus
Fondapariinuks Na

s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 5 mg/0,4 ml süstelahus
Fondapariinuksnaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,4 ml) sisaldab 5 mg fondapariinuksnaatriumi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kehakaal alla 50kg

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: (number)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Quixidar 5 mg/0,4 ml süstelahus
Fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml süstelahus
Fondapariinuksnaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,6 ml) sisaldab 7,5 mg fondapariinuksnaatriumi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kehakaal 50...100 kg

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: (number)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml süstelahus
Fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quixidar 10 mg/0,8 ml süstelahus
Fondapariinuksnaatrium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,8 ml) sisaldab 10 mg fondapariinuksnaatriumi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus, 2 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 7 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 10 automaatse turvasüsteemiga süstelit
Süstelahus, 20 automaatse turvasüsteemiga süstelit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Nahaaluseks manustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kehakaal üle 100 kg

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr: (number)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SÜSTEL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Quixidar 10 mg/0,8 ml süstelahus
Fondapariinuks Na

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml süstelahus fondapariinuksnaatrium

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Quixidar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Quixidar'i kasutamist
3. Kuidas Quixidar'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Quixidar'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON QUIXIDAR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Quixidar on ravim, mis aitab ära hoida veresoontes moodustuvate verehüüvete tekke (antitrombootiline ravim).

Quixidar sisaldab sünteetilist ühendit nimetusega fondapariinuksnaatrium. See takistab hüübimisfaktor Xa („kümme-A“) toimet veres ja hoiab seeläbi ära ebasoovitavate verehüüvete (tromboosi) tekke veresoontes.

Quixidar'i kasutatakse:

- verehüüvete tekke vältimiseks jala või kopsu veresoontes pärast ortopeedilisi operatsioone (nt puusaluu- või põlveoperatsiooni) või kõhuõõneoperatsiooni
- verehüüvete tekke vältimiseks piiratud liikuvusega ägeda haiguse ajal ja selle järgselt.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE QUIXIDAR'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Quixidar'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) fondapariinuksnaatriumi või Quixidar'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on ulatuslikud verejooksud
- kui teil on bakteriaalne südamepõletik
- kui teil on väga raske neeruhaigus

→ Rääkige oma arstiga, kui te arvate, et midagi eelnevast kehtib teie kohta. Sellisel juhul ei tohi te Quixidar'i kasutada.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Quixidar:

Enne Quixidar'i kasutamist peab arst teadma järgnevat:

- kui teil on kontrollimatu verejooksu (hemorraagia) risk, nt:
 - maohaavand
 - veritsushäired
 - hiljutine koljusisene (intrakraniaalne) verejooks
 - hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon
- kui teil on raske maksahaigus

- **kui teil on neeruhaigus**
 - **kui te olete 75-aastane või eakam**
 - **kui te kaalute vähem kui 50 kg**
- **Öelge oma arstile**, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.

Lapsed

Quixidar'i ei ole uuritud lastel ja alla 17-aastastel noorukitel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud **mingeid muid ravimeid**, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Quixidar'i toimet ja vastupidi.

Rasedus ja imetamine

Quixidar'i tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Quixidar-ravi ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Kui te olete **rase**, kahtlustate rasedust või **toidate last rinnaga**:

→ rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Oluline teave mõningate Quixidar'i koostisainete suhtes

Ravim sisaldab alla 23 mg naatriumit igas annuses ning on seetõttu praktiliselt naatriumivaba.

3. KUIDAS QUIXIDAR'I KASUTADA

Kasutage Quixidar'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus on 2,5 mg üks kord päevas, mis süstitakse iga päev umbes samal ajal.

Kui teil on neeruhaigus, võidakse annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas.

Kuidas Quixidar'i manustatakse

- Quixidar'i manustatakse nahaaluse süste teel (*subkutaanselt*) nahavolti alakõhu piirkonnas. Ravim on süstelistes, mis sisaldavad täpset annust, mida te vajate. Saadaval on erinevad 2,5 mg ja 1,5 mg annuseid sisaldavad süstetid. **Aste-astmelised juhised on toodud infolehe lõpus.**
- **Ärge** süstige Quixidar'i lihasesse.

Kui kaua tuleb Quixidar'i kasutada

Te peate ravi Quixidar'iga jätkama seni kui arst on teile seda öelnud, sest Quixidar hoiab ära raske tüsistuse tekkimise.

Kui te süstite liiga palju Quixidar'i

Võtke ühendust arsti või apteekriga niipea kui võimalik, sest teil on suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Kui te unustate Quixidar'i kasutada

- **Manustage annus niipea kui meelde tuleb. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.**
- **Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige arstilt või apteekrilt.**

Ärge lõpetage Quixidar'i kasutamist ilma arsti soovituseta

Kui te lõpetate ravi enne, kui arst teile seda ütleb, ähvardab teid risk verehüübe tekkeks teie jala- või kopsuveenis. **Võtke enne ravi katkestamist arsti või apteekriga ühendust.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Quixidar põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel juhul 100** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- **verejooks** (näiteks operatsioonikohast, olemasolevast maohaavandist, ninaverejooks, igemete veritsus)
- **anemia** ehk kehvveresus (punavereliblede arvu langus)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 100** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- verevalumite või tursete teke
- iiveldus või oksendamine
- valu rinnus
- hingeldus
- lööve või nahasügelus
- eritus operatsioonihaavast
- palavik
- trombotsüütide ehk vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu vähenemine või suurenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvaesinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 1000** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- allergiline reaktsioon
- kolju- või kõhuõõnesisene verejooks
- ärevus või segasus
- peavalu
- minestus või pearinglus, madal vererõhk
- uimasus või väsimus
- nahapunetus
- köha
- jala- või kõhuvalu
- kõhulahtisus või kõhukinnisus
- seedehäire
- haavainfektsioon
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres
- vere kaaliumisisalduse vähenemine

Kui teil tekib kõrvaltoimeid

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud → **rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

5. KUIDAS QUIXIDAR'I SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Mitte hoida sügavkülmas
- Quixidar'i ei ole vaja hoida külmkapis.

Ärge kasutage Quixidar'i:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil
- kui märkate lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust
- kui märkate, et süstel on kahjustunud

- kui te olete süsteli avanud, kuid ei kasuta seda otsekohe.

Süstelite hävitamine:

Ravimeid ja süstlaid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO**Mida Quixidar sisaldab**

- Toimeaine on 1,5 mg fondapariinuksnaatriumi 0,3 ml süstelahuses.
- Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ning vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH korrigeerimiseks.

Quixidar ei sisalda ühtegi loomset päritolu materjali.

Kuidas Quixidar välja näeb ja pakendi sisu

Quixidar on selge ja värvitu süstelahus, mis on automaatse turvasüsteemiga varustatud ühekordselt kasutatavas süstelis, aitamaks vältida nõelatorke kahjustusi manustamisjärgselt. Quixidar on saadaval 2, 7, 10 ja 20 süstelit pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

Müügiloo hoidja ja tootja**Müügiloo hoidja:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Ühendkuningriik.

Tootja:

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

Infoleht on viimati koostöölstatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

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

Ελλάδα

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

España

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Turvasüsteli osad

- ① Jäik nõelakaitse
- ② Kate
- ③ Kolvivars
- ④ Sõrmetugi
- ⑤ Turvaümbris



Süstel ENNE KASUTAMIST



Süstel PÄRAST KASUTAMIST



QUIXIDAR'I KASUTAMISE ASTE-ASTMELISED JUHISED

Kasutamissjuhend

1. Pese oma käed hoolikalt seebi ja veega. Kuivata käterätiga.

2. Eemalda süstel pakendist ja kontrolli:

- kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud
- kas lahus on selge ja värvitu ega sisalda võõrosakesi
- kas süstelit ei ole avatud ega kahjustatud

3. Istu või lama mugavas asendis.

Vali koht kõhu alaosas, vähemalt 5 cm nabast allpool (pilt A). Igaks süstekorraks kasutage **kordamööda vasakut ja paremat alakõhu poolt**. See aitab vähendada ebamugavust süstekohas.

Kui alakõhu piirkonda süstimine ei ole võimalik, pidage juhiste saamiseks nõu arsti või õega.



Pilt A

4. Puhasta süstekoht alkoholiga niisutatud tupsuga.

5. Hoia süstlakorpust kindlalt ühes käes.

Eemalda kate, mis kaitseb kolbi, tõmmates selle ära (pilt B). Viska kolvikate ära.



Pilt B

6. Eemalda nõelakaitse, keerates seda esmalt ja tõmmates siis selle otse süsteli otsast piki süstlaliini ära (pilt C).

Hävita nõelakaitse.

Oluline märkus

- **Ärge puuduta nõela** ega lase sellel puutuda vastu mistahes muud pinda enne süstimist.
- Väikese õhumulli olemasolu süstelis on normaalne. **Ära püüa seda õhumulli enne süstimist eemaldada** - vastasel juhul võite kaotada osa ravimist.



Pilt C

7. Pigista õrnalt puhastatud nahka, et tekiks volt. Hoia nahavolti pöidla ja nimetissõrme vahel kogu süstimise aja (pilt D).



Pilt D

8. Hoia süstelit tugevalt sõrmetugedest.

Sisesta nõel õige nurga all kogupikkuses nahavolti (pilt E).



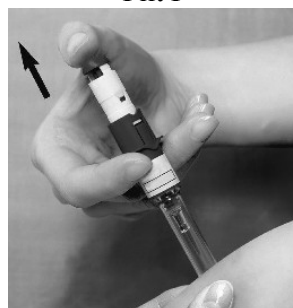
Pilt E

9. Süsti KOGU süsteli sisu, vajutades kolbi nii sügavale kui see läheb. See aktiveerib automaatse nõelakaitse süsteemi (pilt F).



Pilt F

10. Vabasta kolb ja nõel tõmbub automaatselt nahast välja ning kattub turvakattega, kuhu nõel jääb püsivalt lukku (pilt G).



Pilt G

Ärge visake kasutatud süstelit ära koos majapidamisprügiga. Hävitage kasutatud süstel, nagu arst või apteeker on juhendanud.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml süstelahus fondapariinuksnaatrium

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud isiklikult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Quixidar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Quixidar'i kasutamist
3. Kuidas Quixidar'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Quixidar'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON QUIXIDAR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE?

Quixidar on ravim, mis aitab hoida veresoontes moodustuvate verehüüvete tekke (antitrombootiline ravim).

Quixidar sisaldab sünteetilist ühendit nimetusega fondapariinuksnaatrium. See takistab hüübimisfaktor Xa („kümme-A“) toimet veres ja hoiab seeläbi ära ebasoovitavate verehüüvete (tromboosi) tekke veresoontes.

Quixidar'i kasutatakse:

- verehüüvete tekke vältimiseks jala veresoontes või kopsudes pärast ortopeedilisi operatsioone (nt puusaluu- või põlveoperatsiooni) või kõhuõõneoperatsiooni
- verehüüvete tekke vältimiseks piiratud liikuvusega ägeda haiguse ajal ja selle järgselt
- teatud tüüpi südamelihase infarkti ja raskekujulise stenokardia (valu, mida põhjustab südame pargarterite ahenemine).

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE QUIXIDAR'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Quixidar'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) fondapariinuksnaatriumi või Quixidar'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on ulatuslikud verejooksud
- kui teil on bakteriaalne südamepõletik
- kui teil on väga raske neeruhaigus

→ Rääkige oma arstiga, kui te arvate, et midagi eelnevast kehtib teie kohta. Sellisel juhul ei tohi te Quixidar'i kasutada.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Quixidar:

Enne Quixidar'i kasutamist peab arst teadma järgnevat:

- kui teil on kontrollimatu verejooksu (hemorraagia) risk, nt:
 - maohaavand
 - veritsushäired
 - hiljutine koljusisene (intrakraniaalne) verejooks

- **hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon**
 - **kui teil on raske maksahaigus**
 - **kui teil on neeruhaigus**
 - **kui te olete 75-aastane või eakam**
 - **kui te kaalute vähem kui 50 kg**
- **Öelge oma arstile**, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta.

Lapsed

Quixidar'i ei ole uuritud lastel ja alla 17-aastastel noorukitel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud **mingeid muid ravimeid**, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Quixidar'i toimet või vastupidi.

Rasedus ja imetamine

Quixidar'i tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Quixidar-ravi ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või **toodate last rinnaga** → rääkige sellest **oma arstile või apteekrile**.

Oluline teave mõningate Quixidar'i koostisainete suhtes

Ravim sisaldab alla 23 mg naatriumit igas annuses ning on seetõttu praktiliselt naatriumivaba.

3. KUIDAS QUIXIDAR'I KASUTADA

Kasutage Quixidar'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus on 2,5 mg üks kord päevas, mis süstitakse iga päev umbes samal ajal.

Kui teil on neeruhaigus, võidakse annust vähendada 1,5 mg-ni üks kord päevas.

Kuidas Quixidar'i manustatakse

- Quixidar'i manustatakse nahaaluse süste teel (*subkutaanselt*) nahavolti alakõhu piirkonnas. Ravim on süstelistes, mis sisaldavad täpset annust, mida te vajate. Saadaval on erinevad 2,5 mg ja 1,5 mg annuseid sisaldavad süstetid. **Aste-astmelised juhised on toodud infolehe lõpus.** Teatud südamelihase infarkti vormide puhul võib tervishoiutöötaja manustada esimese annuse veeni (*intravenoosselt*).
- **Ärge** süstige Quixidar'i lihasesse.

Kui kaua tuleb Quixidar'i kasutada

Te peate ravi Quixidar'iga jätkama seni kui arst on teile seda öelnud, sest Quixidar hoiab ära raske tüsistuse tekkimise.

Kui te süstite liiga palju Quixidar'i

Võtke ühendust arsti või apteekriga niipea kui võimalik, sest teil on suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Kui te unustate Quixidar'i kasutada:

- **Manustage annus niipea kui meelde tuleb. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.**
- **Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige arstilt või apteekrilt.**

Ärge lõpetage Quixidar'i kasutamist ilma arsti soovituseta

Kui te lõpetate ravi enne, kui arst teile seda ütleb, ähvardab teid risk verehüübe tekkeks teie jala- või kopsuveenis. **Võtke enne ravi katkestamist arsti või apteekriga ühendust.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Quixidar põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel juhul 100** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- **verejooks** (näiteks operatsioonikohast, olemasolevast maohaavandist, ninaverejooks, igemete veritsus)
- **aneemia** ehk kehvveresus (punaverelibledede arvu langus)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 100** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- verevalumite või tursete teke
- iiveldus või oksendamine
- valu rinnus
- hingeldus
- lööve või nahasügelus
- eritus operatsioonihaavast
- palavik
- trombotsüütide ehk vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu vähenemine või suurenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Harvaesinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 1000** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- allergiline reaktsioon
- kolju- või kõhuõõnesisene verejooks
- ärevus või segasus
- peavalu
- minestus või pearinglus, madal vererõhk
- Uimasus või väsimus
- nahapunetus
- köha
- jala- või kõhuvalu
- kõhulahtisus või kõhukinnisus
- seedehäire
- haavainfektsioon
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres
- vere kaaliumisisalduse vähenemine

Kui teil tekib kõrvaltoimeid

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud → **rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

5. KUIDAS QUIXIDAR'I SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Mitte hoida sügavkülmas
- Quixidar'i ei ole vaja hoida külmkapis.

Ärge kasutage Quixidar'i:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil
- kui märkate lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust
- kui märkate, et süstel on kahjustunud
- kui te olete süsteli avanud, kuid ei kasuta seda otsekohe.

Süstelite hävitamine:

Ravimeid ja süstlaid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Quixidar sisaldab

- Toimeaine on 2,5 mg fondapariinuksnaatriumi 0,5 ml süstelahuses.
- Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ning vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH korrigeerimiseks.

Quixidar ei sisalda ühtegi loomset päritolu materjali.

Kuidas Quixidar välja näeb ja pakendi sisu

Quixidar on selge ja värvitu süstelahus, mis on automaatse turvasüsteemiga varustatud ühekordselt kasutatavas süstelis, aitamaks vältida nõelatorke kahjustusi manustamisjärgselt. Quixidar on saadaval 2, 7, 10 ja 20 süstelit pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Ühendkuningriik

Tootja:

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

Infoleht on viimati koostöölstatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

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

Ελλάδα

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

España

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Turvasüsteli osad

- ① Jäik nõelakaitse
- ② Kate
- ③ Kolvivors
- ④ Sõrmetugi
- ⑤ Turvaümbris



Süstel ENNE KASUTAMIST



Süstel PÄRAST KASUTAMIST



QUIXIDAR'I KASUTAMISE ASTE-ASTMELISED JUHISED

Kasutamissjuhend

1. Pese oma käed hoolikalt seebi ja veega. Kuivata käterätikuga.

2. Eemalda süstel pakendist ja kontrolli:

- kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud
- kas lahus on selge ja värvitu ega sisalda võõrosakesi
- kas süstelit ei ole avatud ega kahjustatud

3. Istu või lama mugavas asendis.

Vali koht kõhu alaosas, vähemalt 5 cm nabast allpool (pilt A). Igaks süstekorraks kasutage **kordamööda vasakut ja paremat alakõhu poolt**. See aitab vähendada ebamugavust süstekohas.

Kui alakõhu piirkonda süstimine võimalik ei ole, pidage arsti või õega juhiste saamiseks nõu.



Pilt A

4. Puhasta süstekoht alkoholiga niisutatud tupsuga.

5. Hoia süstlakorpust kindlalt ühes käes.

Eemalda kate, mis kaitseb kolbi, tõmmates see ära (pilt B). Viska kolvikate ära.



Pilt B

6. Eemalda nõelakaitse, keerates seda esmalt ja tõmmates siis selle otse süsteli otsast piki süstlaliini ära (pilt C).

Hävita nõelakaitse.

Oluline märkus

- **Ärge puudutage nõela** ega laske sellel puutuda vastu mistahes muud pinda enne süstimist.
- Väikese õhumulli olemasolu süstelis on normaalne. **Ära püüa seda õhumulli enne süstimist eemaldada** - vastasel juhul võite kaotada osa ravimist.



Pilt C

7. Pigista õrnalt puhastatud nahka, et tekiks volt. Hoia nahavolti pöidla ja nimetissõrme vahel kogu süstimise aja (pilt D).



Pilt D

8. Hoia süstelit tugevalt sõrmetugedest.

Sisesta nõel õige nurga all kogupikkuses nahavolti (pilt E).



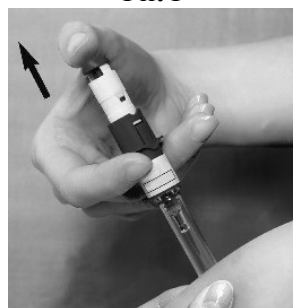
Pilt E

9. Süsti KOGU süsteli sisu vajutades kolbi nii sügavale kui see läheb. See aktiveerib automaatse nõelakaitse süsteemi (pilt F).



Pilt F

10. Vabasta kolb ja nõel tõmbub automaatselt nahast välja ning kattub turvakattega, kuhu nõel jääb püsivalt lukku (pilt G).



Pilt G

Ärge visake kasutatud süstelit ära koos majapidamisprügiga. Hävitage kasutatud süstel, nagu arst või apteeker on juhendanud.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Quixidar 5 mg/0,4 ml süstelahus
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml süstelahus
Quixidar 10 mg/0,8 ml süstelahus
fondapariinuksnaatrium

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

- 1. Mis ravim on Quixidar ja milleks seda kasutatakse**
- 2. Mida on vaja teada enne Quixidar'i kasutamist**
- 3. Kuidas Quixidar'i kasutada**
- 4. Võimalikud kõrvaltoimed**
- 5. Kuidas Quixidar'i säilitada**
- 6. Lisainfo**

1. MIS RAVIM ON QUIXIDAR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Quixidar on ravim, mis aitab ära hoida veresoontes moodustuvate verehüüvete tekke (antitrombootiline ravim).

Quixidar sisaldab sünteetilist ühendit nimetusega fondapariinuksnaatrium. See takistab hüübimisfaktor Xa („kümme-A”) toimet veres ja hoiab seeläbi ära ebasoovitavate verehüüvete (tromboosi) tekke veresoontes.

Quixidar'i kasutatakse jäsemete veresoontes tekkinud verehüüvetega (süvaveenide tromboos) ja/või kopsudes tekkinud verehüüvetega (kompsuembol) patsientide raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE QUIXIDAR'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Quixidar'i:

- **kui te olete allergiline (ülitundlik)** fondapariinuksnaatriumi või Quixidar'i mõne koostisosa suhtes.
- **kui teil on ulatuslikud verejooksud**
- **kui teil on bakteriaalne südamepõletik**
- **kui teil on väga raske neeruhaigus**

→ **Rääkige oma arstiga**, kui te arvate, et midagi eelnevast kehtib teie kohta. Sellisel juhul **ei tohi** te Quixidar'i kasutada.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Quixidar:

Enne Quixidar'i kasutamist peab arst teadma järgnevat:

- **kui teil on kontrollimatu verejooksu (hemorraagia) risk**, nt:
 - **maohaavand**
 - **veritsushäired**
 - hiljutine **koljusisene (intrakraniaalne) verejooks**
 - **hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon**

- kui teil on raske maksahaigus
 - kui teil on neeruhaigus
 - kui te olete 75-aastane või eakam
 - kui te kaalute vähem kui 50 kg
- Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.

Lapsed

Quixidar'i ei ole uuritud lastel ja alla 17-aastastel noorukitel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Quixidar'i toimet ja vastupidi.

Rasedus ja imetamine

Quixidar'i tohib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel. Quixidar-ravi ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Kui te olete **rased**, kahtlustate rasedust või **toidate last rinnaga**:

→ rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Oluline teave mõningate Quixidar'i koostisainete suhtes

Ravim sisaldab alla 23 mg naatriumit igas annuses ning on seetõttu praktiliselt naatriumivaba.

3. KUIDAS QUIXIDAR'I KASUTADA

Kasutage Quixidar'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie kehakaal	Tavaline annus
Alla 50 kg	5 mg üks kord päevas
50...100 kg	7,5 mg üks kord päevas
Üle 100 kg	10 mg üks kord päevas. Mõõduka neeruhaiguse korral võib seda annust vähendada 7,5 mg-ni üks kord päevas.

Ravimit tuleb süstida iga päev umbes samal kellaajal.

Kuidas Quixidar'i manustatakse

- Quixidar'i manustatakse nahaaluse süste teel (*subkutaanselt*) nahavolti alakõhu piirkonnas. Ravim on süstelistes, mis sisaldavad täpset annust, mida te vajate. Saadaval on erinevad 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg annuseid sisaldavad süstetid. **Aste-astmelised juhised on toodud infolehe lõpus.**
- Ärge süstige Quixidar'i lihasesse.

Kui kaua tuleb Quixidar'i kasutada

Te peate ravi Quixidar'iga jätkama seni kui arst on teile seda öelnud, sest Quixidar hoiab ära raske tüsistuse tekkimise.

Kui te süstite liiga palju Quixidar'i

Võtke ühendust arsti või apteekriga niipea kui võimalik, sest teil on suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Kui te unustate Quixidar'i kasutada

- Manustage annus niipea kui meelde tuleb. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.
- Kui te ei ole kindel, mida teha, küsige arstilt või apteekrilt.

Ärge lõpetage Quixidar'i kasutamist ilma arsti soovituseta

Kui te lõpetate ravi enne, kui arst teile seda ütleb, ei pruugi verehüübe ravi olla piisav ning teid ähvardab ka risk uue verehüübe tekkeks teie jala- või kopsuveenis. **Võtke enne ravi katkestamist ühendust arsti või apteekriga.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Quixidar põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel juhul 100** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- **verejooks** (näiteks operatsioonikohast, olemasolevast maohaavandist, ninaverejooks, verevalumite teke)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 100** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- tursed
- peavalu
- valu
- iiveldus või oksendamine
- punaverelibledede arvu langus (*aneemia*)
- trombotsüütide ehk vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu langus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Harvaesinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel juhul 1000** Quixidar-ravi saava inimese kohta.

- allergiline reaktsioon
- maksaverejooks, kolju- või kõhuõõnesisene verejooks
- lööve
- pearinglus
- süstekoha valu ja turse
- trombotsüütide ehk vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu suurenemine
- mittevalgulise lämmastiku sisalduse suurenemine veres

Kui teil tekib kõrvaltoimeid

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud → **rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

5. KUIDAS QUIXIDAR'I SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Mitte hoida sügavkülmas
- Quixidar'i ei ole vaja hoida külmkapis.

Ärge kasutage Quixidar'i:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil
- kui märkate lahuses vöörosakesi või lahuse värvuse muutust
- kui märkate, et süstel on kahjustunud
- kui te olete süsteli avanud, kuid ei kasuta seda otsekohe.

Süstelite hävitamine:

Ravimeid ja süstlaid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Quixidar sisaldab

Toimeaine on:

- 5 mg fondapariinuksnaatriumi 0,4 ml süstelahuses
- 7,5 mg fondapariinuksnaatriumi 0,6 ml süstelahuses
- 10 mg fondapariinuksnaatriumi 0,8 ml süstelahuses

Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ning vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH korrigeerimiseks.

Quixidar ei sisalda ühtegi loomset päritolu materjali.

Kuidas Quixidar välja näeb ja pakendi sisu

Quixidar on selge ja värvitu või kergelt kollakas süstelahus, mis on automaatse turvasüsteemiga varustatud süstelis, aitamaks vältida nõelatorke kahjustusi manustamisjärgselt.

Quixidar on saadaval 2, 7, 10 ja 20 süstelit pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Ühendkuningriik.

Tootja:

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Turvasüsteli osad

- ① Jäik nõelakaitse
- ② Kate
- ③ Kolvivors
- ④ Sõrmetugi
- ⑤ Turvaümbris



Süstel ENNE KASUTAMIST



Süstel PÄRAST KASUTAMIST



QUIXIDAR'I KASUTAMISE ASTE-ASTMELISED JUHISED

Kasutamissjuhend

1. Pese oma käed hoolikalt seebi ja veega. Kuivata käterätiga.

2. Eemalda süstel pakendist ja kontrolli:

- kas kõlblikkusaeg ei ole möödunud
- kas lahus on selge ja värvitu ega sisalda võõrosakesi
- kas süstelit ei ole avatud ega kahjustatud

3. Istu või lama mugavas asendis.

Vali koht kõhu alaosas, vähemalt 5 cm nabast allpool (pilt A). Igaks süstekorraks kasutage **kordamööda vasakut ja paremat alakõhu poolt**. See aitab vähendada ebamugavust süstekohas.

Kui alakõhu piirkonda süstimine võimalik ei ole, pidage juhiste saamiseks nõu arsti või õega.



Pilt A

4. Puhasta süstekoht alkoholiga niisutatud tupsuga.

5. Hoia süstlakorpust kindlalt ühes käes.

Eemalda kate, mis kaitseb kolbi, tõmmates selle ära (pilt B). Viska kolvikate ära.



Pilt B

6. Eemalda nõelakaitse, keerates seda esmalt ja tõmmates siis selle otse süsteli otsast piki süstlaliini ära (pilt C).

Hävita nõelakaitse.

Oluline märkus

- **Ärge puuduta nõela** ega lase sellel puutuda vastu mistahes muud pinda enne süstimist.
- Väikese õhumulli olemasolu süstelis on normaalne. **Ära püüa seda õhumulli enne süstimist eemaldada** - vastasel juhul võite kaotada osa ravimist.



Pilt C

7. Pigista õrnalt puhastatud nahka, et tekiks volt. Hoia nahavolti pöidla ja nimetissõrme vahel kogu süstimise aja (pilt D).



Pilt D

8. Hoia süstelit tugevalt sõrmetugedest.

Sisesta nõel õige nurga all kogupikkuses nahavolti (pilt E).



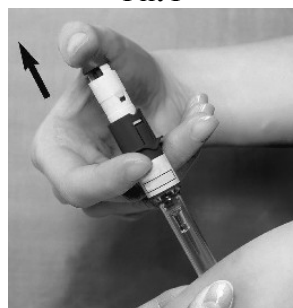
Pilt E

9. Süsti KOGU süsteli sisu, vajutades kolbi nii sügavale kui see läheb. See aktiveerib automaatse nõelakaitse süsteemi (pilt F).



Pilt F

10. Vabasta kolb ja nõel tõmbub automaatselt nahast välja ning kattub turvakattega, kuhu nõel jääb püsivalt lukku (pilt G).



Pilt G

Ärge visake kasutatud süstelit ära koos majapidamisprügiga. Hävitage kasutatud süstel, nagu arst või apteeker on juhendanud.