

## **1. MELLÉKLET**

### **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

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

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

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

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

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

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

*Nagy ortopéd- vagy hasi sebészeti műtéten átesett betegek esetén*

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

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

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

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

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

#### Speciális betegcsoportok

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

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

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

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

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

#### Az alkalmazás módja

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

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

#### Vérzések

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

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

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

#### *Spinalis / Epiduralis anaesthesia*

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

#### *Idős betegek*

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

#### *Alacsony testtömeg*

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

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Súlyos májkárosodás*

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

#### *Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek*

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

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

#### *Utókezelés más antikoaguláns készítménnyel*

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

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

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

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

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

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

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

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

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

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

## 4.9 Túladagolás

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

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.

ATC kód: B01AX05

#### Farmakodinámiás hatások

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

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

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

#### Klinikai vizsgálatok

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Subcutan alkalmazás után fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosulás 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúskoncentráció (átlagos  $C_{\max}$  = 0,34 mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos  $C_{\max}$  érték felét a plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva érte el.

Idős, egészséges egyéneknél, 2-8 mg subcutan dózisban adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a  $C_{\max}$  és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi 1-szeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegeknél:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$  (óra) – 2,8 (18%) és  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji töréses betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%) és  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

### Megoszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocytafaktor (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az ATIII kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leztorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

### Metabolizmus

Bár nincs teljes körűen vizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

*In vitro*, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediált metabolizmus gátlásán keresztül.

### Kiválasztás/elimináció

Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77%-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

### Speciális betegcsoportok

**Gyermekek** - Ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot.

**Idős betegek** - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztása. 75 évesnél idősebb, ortopédsebészeti beavatkozásban részesülő betegeknél a becsült plazma clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a < 65 éves betegeknél.

**Vesekárosodás** - Enyhe vesekárosodás esetén (kreatinin clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb a nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), és átlagban 2-szer alacsonyabb közepes vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén.

*Nemek* - Nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

*Rasszok* - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

*Testtömeg* - A testtömeggel emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

*Májkárosodás* - Nem vizsgálták a fondaparinux farmakokinetikáját májkárosodásban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem kielégítőek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav  
Nátrium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és brómbutil vagy klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

A Quixidar-t 2, 7, 10 és 20 db sárga automata biztonsági rendszerrel ellátott előretöltött, fecskendőben forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

A Quixidar előretöltött fecskendő tűvédő rendszerét automatikus biztonsági rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/02/207/005-008

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.  
Az utolsó megújítás dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,5 ml).

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

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

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

Instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése olyan betegeknél, akiknél sürgős (120 percen belüli) invazív kezelés (PCI) nem javallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

ST - elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése olyan betegeknél, akiket thrombolytikumokkal kezelnek, vagy akik kezdetben nem kapnak egyéb reperfüziós kezelést.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

*Nagy ortopéd- vagy hasi sebészeti műtéten átesett betegek esetén*

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

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

A kezelést a vénás thromboembolia kockázatának megszűnéséig, rendszerint a beteg ambuláns kezelhetőségének megkezdéséig, a műtét után legalább 5-9 napon keresztül folytatni kell. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a csípőtáji törés miatt műtött beteg VTE kockázata a műtét utáni 9.

nap után is fennáll. Ezeknél a betegeknél megfontolásra érdemes a prolongált fondaparinux profilaxist további 24 napig (lásd 5.1 pont).

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

A fondaparinux ajánlott dózisa 2,5 mg naponta egy alkalommal, subcutan injekcióban beadva.

Belgyógyászati kezelés alatt álló betegek esetén a klinikailag vizsgált kezelési időtartam 6-14 nap volt (lásd 5.1 pont).

*Instabil angina/ST- elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése*

A fondaparinux ajánlott adagja 2,5 mg naponta egyszer, subcutan injekcióban alkalmazva. A kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és legfeljebb 8 napig, illetve a kórházból történő elbocsájtásig folytatni kell, ha arra korábban kerül sor.

Ha a betegen percutan coronaria beavatkozást (PCI) hajtanak végre, nem frakcionált heparint (UFH) kell alkalmazni a PCI ideje alatt, a helyi gyakorlat szerint, figyelembe véve a betegnél a vérzés esetleges kockázatát, beleértve a fondaparinux utolsó adagjának beadása óta eltelt időt is (lásd 4.4 pont). Klinikai szempontok alapján kell megítélni, mikor indítható újra a subcutan fondaparinux a vezető katéter eltávolítása után. A pivotális UA/NSTEMI klinikai vizsgálatban a fondaparinux-kezelést leghamarabb 2 órával a vezető katéter eltávolítása után indították újra.

*ST - elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése*

A fondaparinux ajánlott adagja 2,5 mg naponta egyszer. Az első fondaparinux adagot intravénásan, a következő dózisokat pedig subcutan injekcióban kell adni. A kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, és legfeljebb 8 napig, illetve a kórházból történő elbocsájtásig folytatni kell, ha arra korábban kerül sor.

Ha a betegen nem elsődleges PCI-t hajtanak végre, nem frakcionált heparint (UFH) kell alkalmazni a PCI ideje alatt, a helyi gyakorlat szerint, figyelembe véve a betegnél a vérzés esetleges kockázatát, beleértve a fondaparinux utolsó adagjának beadása óta eltelt időt is (lásd 4.4 pont). Klinikai szempontok alapján kell megítélni, mikor indítható újra a subcutan fondaparinux a vezető katéter eltávolítása után. A pivotális STEMI klinikai vizsgálatban a fondaparinux-kezelést leghamarabb 3 órával a vezető katéter eltávolítása után indították újra.

STEMI-ben vagy UA/STEMI-ben szenvedő, coronaria bypass graft (CABG) műtetre kerülő betegek lehetőleg ne kapjanak fondaparinuxot a beavatkozás előtti 24 órában, műtét után pedig 48 óra elteltével indítható újra a kezelés.

#### Speciális betegcsoportok:

*VTE megelőzése műtéti beavatkozás után*

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

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

*Vesekárosodás*

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

- *UA/NSTEMI és STEMI kezelése* – A fondaparinux nem alkalmazható olyan betegeknél, akikben a kreatinin-clearance érték 20 ml/perc alatti (lásd 4.3 pont). Ha a beteg kreatinin-clearance értéke 20 ml/perc felett van, dóziscsökkentés nem szükséges.

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

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

#### Az alkalmazás módja

- *Subcutan alkalmazás*

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

- *Intravénás alkalmazás (első adag csak STEMI indikáció esetén)*

Intravénás alkalmazásra a meglévő intravénás kanült kell használni, vagy közvetlenül, vagy egy kis térfogatú (25 vagy 50 ml) 0,9%-os sóoldatot tartalmazó infúziós oldatban. A gyógyszeresztés elkerülése érdekében, az előretöltött fecskendő használata esetén a fecskendőből nem kell eltávolítani a légbuborékot. A teljes gyógyszer mennyiség beadása érdekében Az intravénás kanült az injekció beadása után sóoldattal jól át kell öblíteni. Kis térfogatú infúzióban történő beadás esetén az infúziót 1-2 perc alatt kell beadni.

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A fondaparinuxot tilos intramuscularisan alkalmazni.

#### *Vérzések*

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

A VTE megelőzésére szolgáló, a vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinux-szal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolytikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). Szükség esetén K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol,

szulfonpirazon, tiklopidin vagy klopidrogel) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

*UA/NSTEMI és STEMI kezelésére* a fondaparinux-ot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik egyidejűleg más, a vérzési kockázatot növelő szert is kapnak (mint a GPIIb/IIIa-gátlók vagy a thrombolytikumok).

#### *PCI és a vezető katéter trombózis kockázata*

STEMI-ben szenvedő, elsődleges PCI beavatkozáson áteső betegek esetében nem ajánlott a fondaparinux alkalmazása a PCI előtt és alatt. Hasonlóképpen, UA/NSTEMI-ben és STEMI-ben szenvedő, életveszélyes állapotuk miatt sürgős revascularisatiót igénylő betegek esetében sem ajánlott a fondaparinux alkalmazása a PCI előtt és alatt. Ezeknek a betegeknek refrakter vagy rekurrens anginájuk van, amelyhez dinamikus ST -eltérés, szívelégtelenség, életveszélyes arrhythmia és haemodinamikai instabilitás társul.

UA/NSTEMI-ben és STEMI-ben szenvedő, nem elsődleges PCI beavatkozáson átmenő betegek esetében nem ajánlott a fondaparinux egyedüli antikoagulánsként történő alkalmazása a PCI alatt, ezért a helyi gyakorlat szerint UFH-t kell adni, (lásd 4.2 pont).

Kevés az adat UFH használatára vonatkozóan nem elsődleges PCI beavatkozáson átmenő, fondaparinuxszal kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél 6-24 órával az utolsó fondaparinux adag után végezték el a nem elsődleges PCI-t, az UFH átlagos adagja 8000 NE volt, a nagyobb vérzések előfordulása pedig 2% (2/98). Azoknál a betegeknél, akiknél kevesebb mint 6 órával az utolsó fondaparinux adag után végezték el a nem elsődleges PCI-t, az UFH átlagos adagja 5000 NE volt, a nagyobb vérzések előfordulása pedig 4,1% (2/49).

Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy alacsony a a vezető katéterben kialakuló trombus kockázata, de a kontroll-csoporthoz képest fokozott azoknál a betegeknél, akik a PCI alatt csak fondaparinuxot kaptak antikoagulánsként. UA/NSTEMI-ben végzett nem elsődleges PCI esetén a gyakoriság 1,0% vs. 0,3% (fondaparinux vs. enoxaparin), STEMI-ben végzett elsődleges PCI esetén pedig 1,2% vs 0% (fondaparinux vs. kontroll).

#### *Spinalis / Epiduralis anaesthesia*

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

#### *Idős betegek*

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

#### *Alacsony testtömeg*

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

#### *Vesekárosodás*

Ismert, hogy a fondaparinux főleg a vesén keresztül választódik ki..

- *VTE megelőzése* - Kevesebb mint 50 ml/perc kreatinin-clearance-értékű betegek esetén a vérzés és a VTE fokozott kockázata áll fenn, ezek a betegek fokozott elővigyázatossággal kezelendők

(lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont). Korlátozott mennyiségű klinikai adat van olyan betegekről, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb mint 30 ml/perc.

- *UA/NSTEMI és STEMI kezelése* - UA/NSTEMI és STEMI kezelésével kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a naponta egyszeri 2,5 mg fondaparinux alkalmazásáról olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance értéke 20-30 ml/perc között van. Ezért az orvosnak kell eldöntenie, hogy a kezelés haszna meghaladja-e a kockázatot (lásd 4.2 pont és 4.3 pont).

#### *Súlyos májkárosodás*

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

#### *Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek*

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

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

#### *Utókezelés más antikoaguláns készítménnyel*

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

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

### **4.6 Terhesség és szoptatás**

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

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

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

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



#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 2,5 mg fondaparinux biztonságosságát értékelték:

- 9 napig kezelt, 3595 alsóvégtagi nagy ortopédsebészeti műtéten átesett betegen
- 327 - 1 hetes profilaktikus kezelésben, majd a csípőtáji törést helyreállító műtét után további 3 hetes kezelésben részesülő - betegen
- 1407 hasi sebészeti műtéten átesett és 9 napig kezelt betegen
- 425, belgyógyászati, thromboembóliás szövődmény szempontjából fokozott kockázatú, 14 napig kezelt betegen
- 10 057 betegen, akik UA vagy NSTEMI ACS kezelésben részesültek
- 6036 betegen, akik STEMI ACS kezelésben részesültek.

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

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

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

Az ACS programban megfigyelt mellékhatás profil megfelel a VTE megelőzés során meghatározott mellékhatásoknak.

A vérzés gyakrabban jelentett esemény volt az UA/NSTEMI-ben és STEMI-ben szenvedő betegeknél. A 3. fázisú UA/NSTEMI vizsgálatban az igazolt nagyobb vérzések előfordulása 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparin) volt a 9. napig, ill. azzal együtt, a 3. fázisú STEMI vizsgálatban pedig a módosított TIMI kritériumok alapján igazolt súlyos haemorrhagia előfordulása 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (kontroll [UFH/placebo]) volt a 9. napig, ill. azzal együtt.

A 3. fázisú UA/NSTEMI vizsgálatban a leggyakrabban jelentett (a fondaparinuxszal kezelték legalább 1%-ánál jelentkező) nem-vérzéses nemkívánatos események a következők voltak: fejfájás, mellkasi fájdalom és pitvarfibrilláció.

A 3. fázisú STEMI vizsgálatban a leggyakrabban jelentett (a fondaparinuxszal kezelték legalább 1%-ánál jelentkező) nem-vérzéses nemkívánatos események a következők voltak: pitvarfibrilláció, láz, mellkasi fájdalom, fejfájás, kamrai tachycardia, hányás és hypotensio.

#### **4.9 Túlادagolás**

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

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

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek. ATC kód: B01AX05

##### Farmakodinámiás hatások

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

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

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

### Klinikai vizsgálatok

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

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

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

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

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

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

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

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

Ebben a vizsgálatban a teljes VTE (total VTE) előfordulása a fondaparinux csoportban 4,6% (47/1027), míg a dalteparin csoportban 6,1% (62/1021) volt: esélyhányados (odds ratio) csökkenés [95% CI] = -28,5% [-49,7%, 9,5%]. A teljes VTE aránya a két kezelési csoportban főleg az aszimptómás distalis DVT csökkenése miatt különbözött, azonban ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A szimptómás DVT előfordulása hasonló volt a kezelt csoportokban: 6 beteg (0,4%)

a fondaparinux csoportban vs 5 beteg (0,3%) a dalteparin csoportban. A tumorműtéten átesett betegek nagy alcsoportjában (a teljes betegpopuláció 69%-a) a VTE aránya a fondaparinux csoportban 4,7% volt, ellentétben a dalteparin csoport 7,7%-ával.

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

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

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

**Instabil angina vagy ST elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése**

Az OASIS 5 egy kettős-vak, randomizált, non-inferiority vizsgálat volt, amelyben naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot alkalmaztak subcutan, vs. naponta kétszer 1 mg/kg enoxaparin subcutan, kb. 20 000, UA/NSTEMI-ben szenvedő betegnél. Minden beteg az UA/NSTEMI-ben használt standard gyógyszeres kezelést kapta, a betegek 34%-ánál végeztek PCI-t és 9%-uknál CABG-t. A kezelés átlagos időtartama 5,5 nap volt a fondaparinux és 5,2 nap az enoxaparin csoportban. Ha PCI-t végeztek, a betegek vagy fondaparinuxot kaptak intravénásan (fondaparinux csoport), vagy kiegészítő kezelésként a testsúlynak megfelelő adagban intravénásan UFH-t (enoxaparin csoport) – az utolsó subcutan dózis időpontjától, valamint a GP IIb/IIIa inhibitor tervezett használatától függően. A betegek átlagéletkora 67 év volt, és kb. 60%-uk volt 65 éves vagy idősebb. A betegek kb. 40%-a, ill. 17%-a szenvedett enyhe (kreatinin-clearance  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/perc), illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/perc).

A döntésre alkalmas elsődleges kompozit végpont a randomizációt követő 9 napon belüli halálozást, myocardialis infarctus (MI) és refrakter ischaemia (RI) volt. A fondaparinux csoport betegeinek 5,8%-ánál fordult elő esemény a 9. napig, összehasonlítva az enoxaparinnal kezelt betegenél észlelt 5,7%-kal (kockázati arány 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, egy oldalú non-inferiority p-érték = 0,003).

A fondaparinux a 30. napra szignifikánsan csökkentette bármely okból eredő visszavezethető halálozást: az enoxaparin melletti 3,5%-ról 2,9%-ra fondaparinux esetén (kockázati arány 0,83, 95% CI, 0,71;0,97,  $p = 0,02$ ). Az MI és RI gyakoriságában nem volt statisztikai különbség a fondaparinux és az enoxaparin csoport között.

A 9. napon a súlyos vérzések előfordulása 2,1% volt fondaparinux mellett, és 4,1% enoxaparin mellett (kockázati arány 0,52, 95% CI, 0,44; 0,61,  $p < 0,001$ ).

A hatékonysági mutatók, valamint a súlyos vérzéssel kapcsolatos eredmények az előre meghatározott alcsoportokban, így az időseknél, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, illetve az együttadott thrombocytá-aggregációgátlók (mint tienopiridinek vagy GP IIb/IIIa inhibitorok) típusa szerinti alcsoportokban hasonlóan bizonyultak.

A fondaparinuxszal, illetve enoxaparinnal kezelt azon betegek alcsoportjában, akiknél PCI-t végeztek, a betegek 8,8%-ánál, ill. 8,2%-ánál fordult elő halálozás/MI/RI a randomizáció után 9 napon belül (kockázati arány 1,08, 95% CI, 0,92; 1,27). Ebben az alcsoportban a súlyos vérzések gyakorisága a

fondaparinux csoportban, ill. az enoxaparin csoportban a 9. napon 2,2%, ill. 5,0% volt (kockázati arány 0,43, 95% CI, 0,33; 0,57).

### **ST elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése**

Az OASIS 6 egy kettős-vak, randomizált vizsgálat volt, amelyben a naponta egyszer adott 2,5 mg fondaparinux biztonságosságát és hatékonyságát értékelték a szokásos kezeléssel (placebo (47%) vagy UFH-val (53%) szemben, mintegy 12 000 STEMI-ben szenvedő betegen. Minden beteg a STEMI-ben használt hagyományos gyógyszeres kezelést kapta, beleértve az elsődleges PCI-t (31%), a thrombolytikumokat (45%) illetve nem kapott a reperfúziós kezelést (24%). A thrombolytikumot kapó betegek 84%-át egy nem fibrinspecifikus szerrel kezelték (elsődlegesen sztreptokinázzal). A kezelés átlagos időtartama 6,2 nap volt a fondaparinux csoportban. A betegek átlagéletkora 61 év volt, és kb. 40%-uk volt legalább 65 éves. A betegek kb. 40%-a, ill. 14%-a szenvedett enyhe (kreatinin-clearance  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/perc), illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/perc).

Elsődleges kompozit végpontként a randomizációt követő 30 napon belüli halálozást és rekurrens MI-t (re-MI) határozták meg. A fondaparinux szignifikánsan csökkentette a halálozás/re-MI gyakoriságát a 30. napon: a kontrollcsoport 11,1%-áról 9,7%-ra (kockázati arány 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96,  $p = 0,008$ ). Abban az előre meghatározott rétegben, amelyben a fondaparinux összehasonlítása placebóval történt (vagyis a betegek nem fibrinspecifikus litikumokat kaptak [77,3%], nem részesültek reperfúzióban (22%), fibrinspecifikus litikumokat kaptak (0,3%), elsődleges PCI-ben részesültek (0,4%)), a halálozás/re-MI gyakorisága a 30. napon szignifikánsan csökkent: a placebo csoport 14,0%-áról 11,3%-ra (kockázati arány 0,80, 95% CI, 0,69; 0,93,  $p = 0,003$ ). Abban az előre meghatározott rétegben, amelyben a fondaparinux összehasonlítása UFH-val történt (elsődleges PCI-vel kezelt betegek (58,5%), fibrinspecifikus litikum (13%), nem fibrinspecifikus litikum alkalmazása (2,6%), nem volt reperfúzió (25,9%)), a fondaparinux és az UFH a halálozás/re-MI gyakoriságára gyakorolt hatása a 30. napon statisztikailag nem különbözött: sorrendben 8,3%, ill. 8,7% volt (kockázati arány 0,94, 95% CI, 0,79; 1,11,  $p = 0,460$ ). Mindazonáltal, ebben a rétegben az az alcsoport, amelynél thrombolysist javasoltak vagy nem történt reperfúzió (vagyis elsődleges PCI-re nem kerülő betegek), a halálozás/re-MI gyakorisága a 30. napon jelentősen csökkent, az UFH csoport 14,3%-áról 11,5%-ra a fondaparinuxszal kezeltéknél (kockázati arány 0,79, 95% CI, 0,64; 0,98,  $p = 0,03$ ).

Az összes okra visszavezethető mortalitás előfordulása is jelentősen csökkent a 30. napon: a kontrollcsoport 8,9%-áról a fondaparinux csoportban 7,8%-ra (kockázati arány 0,87, 95% CI, 0,77; 0,98,  $p = 0,02$ ). A mortalításban a különbség statisztikailag szignifikáns volt az 1. rétegben (placebo összehasonlító csoport), míg a 2. stratumban (UFH összehasonlító csoport) nem. A fondaparinux-kezelés kedvező hatása a mortalitásra megmaradt a követési periódus végéig, a 180. napig.

Azoknál a betegeknél, akiknél revascularisatiót végeztek thrombolytikummal, a fondaparinux szignifikánsan csökkentette a halálozás/re-MI gyakoriságát a 30. napon: a kontrollcsoport 13,6%-áról 10,9%-ra (kockázati arány 0,79, 95% CI, 0,68; 0,93,  $p = 0,003$ ). Azoknál a betegeknél, akik kezdetben nem részesültek reperfúzióban, a fondaparinux jelentősen csökkentette a halálozás/re-MI gyakoriságát a 30. napon: a kontrollcsoport 15%-áról 12,1%-ra (kockázati arány 0,79, 95% CI, 0,65; 0,97,  $p = 0,023$ ). Azon betegek esetében, akiket elsődleges PCI-vel kezeltek, a halálozás/re-MI gyakoriságában a 30. napon nem volt szignifikáns különbség a két csoport között [6,0% a fondaparinux csoportban vs. 4,8% a kontroll csoportban; kockázati arány 1,26, 95% CI, 0,96; 1,66].

A 9. napig a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,1%-ánál és a kontroll betegek 1,4%-ánál jelentkezett súlyos vérzés. Thrombolytikum adása esetében a fondaparinuxszal kezelt betegek 1,3%-ánál és a kontroll betegek 2,2%-ánál jelentkezett súlyos vérzés. Azoknál a betegeknél, akik kezdetben nem részesültek reperfúzióban, a súlyos vérzések előfordulása 1,2% volt a fondaparinux csoportban, míg 1,5% a kontrollcsoportban. Azon betegek esetében, akiket elsődleges PCI-vel kezeltek, a súlyos vérzések előfordulása 1,0% volt a fondaparinux csoportban, és 0,4% a kontrollcsoportban.

A hatékonysági mutatók, valamint a súlyos vérzéssel kapcsolatos eredmények az előre meghatározott alcsoportokban, így az időseknél, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, illetve az együttadott

thrombocyta-aggregációgátlók (acetilszalicilsav, tienopiridinek) típusa szerinti alcsoportokban hasonlóan bizonyultak.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Subcutan alkalmazás után fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosulás 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúskoncentráció (átlagos  $C_{\max} = 0,34 \text{ mg/l}$ ) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos  $C_{\max}$  érték felét a plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva érte el.

Idős, egészséges egyénekben, 2-8 mg subcutan dózisban adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri subcutan alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a  $C_{\max}$  és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi 1-szeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegben:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$  (óra) – 2,8 (18%) és  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji töréses betegekben előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%) és  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

### Megoszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az ATIII kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leszorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

### Metabolizmus

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

*In vitro*, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

### Kiválasztás/elimináció

Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyénekben. A vese 64-77 %-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

### Speciális betegcsoportok

**Gyermekek** - Ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot.

**Idős betegek** - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztás. 75 évesnél idősebb, ortopédsebészeti beavatkozásban részesülő betegekben a becsült plazma clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a < 65 éves betegekben.

**Vesekárosodás** - Enyhe vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb a nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), és átlagban 2-szer alacsonyabb közepes vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) a plazma-

clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén.

*Nemek* - Nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

*Rasszok* - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

*Testtömeg* – A testtömeggel emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

*Májkárosodás* - Nem vizsgálták a fondaparinux farmakokinetikáját májkárosodásban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem kielégítőek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav  
Nátrium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

Ha a fondaparinux-nátriumot 0,9%-os sóoldatot tartalmazó kis térfogatú infúzióhoz adják, azt legjobb azonnal infundálni, de szobahőmérsékleten legfeljebb 24 óráig eltartható.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és brómbutil vagy klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

A Quixidar-t 2, 7, 10 és 20 db sárga automata biztonsági rendszerrel ellátott előretöltött, fecskendőben forgalmazzák.



Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni. Intravénás alkalmazásra a meglévő intravénás kanül használható, vagy közvetlenül, vagy egy kis térfogatú (25 vagy 50 ml) 0,9%-os sóoldatot tartalmazó infúziós oldat közbeiktatásával.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

A subcutan történő öninjekciózáshoz szükséges utasításokat a Betegtájékoztató tartalmazza.

A Quixidar előretöltött fecskendő tűvédő rendszerét automatikus biztonsági rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani

#### **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

#### **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/02/207/001-004

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.  
Az utolsó megújítás dátuma:

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Quixidar 5 mg/0,4 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg fondaparinux-nátrium 0,4 ml oldatos injekcióban, előretöltött fecskendőnként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen ill. enyhén sárgás folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

Akut mélyvénás trombózis (DVT) és akut tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

A fondaparinux ajánlott dózisa 7,5 mg (a beteg testtömege  $\geq 50$  kg,  $\leq 100$  kg) subcutan injekcióban naponta egyszer alkalmazva. 50 kg alatti testtömegű betegek esetén az ajánlott adag 5 mg. 100 kg feletti betegeknek az ajánlott adag 10 mg.

A kezelést legalább 5 napig, illetve mindaddig folytatni kell, amíg a beteg megfelelően be nincs állítva orális antikoagulálás kezelésre (International Normalised Ratio 2 és 3 között). Az egyidejű orális antikoaguláns kezelést amint lehetséges, általában 72 órán belül, meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatok során a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt, és csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 10 napon túli kezelés esetén.

#### Speciális betegcsoportok

*Időskor* - Az adag módosítása nem szükséges. 75 év feletti betegekben a fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, mivel a korral a veseműködés csökken (lásd 4.4 pont).

*Vesekárosodás* - A fondaparinux kezelés fokozott óvatosságot igényel mérsékelt vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportra vonatkozóan, amelyben a betegek testtömege nagy ( $>100$  kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) szenvednek. Ebben az alcsoportban a farmakokinetikai modellek alapján - a kezdeti napi 10 mg-os adag csökkentése 7,5 mg-ra megfontolandó (lásd 4.4 pont).

A fondaparinuxot nem szabad alkalmazni súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegen (lásd 4.3 pont).

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

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

#### Az alkalmazás módja

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

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Csekély tapasztalat áll rendelkezésre fondaparinux kezeléssel kapcsolatban haemodinamikailag instabil betegek esetén, illetve nincs tapasztalat thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára vagy vena cava szűrő beültetésére szoruló betegekből.

#### *Vérzések*

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

Mint más antikoagulánsok esetén, a fondaparinux alkalmazása is fokozott óvatosságot igényel olyan betegek esetén, akik frissen (< 3 nap) estek át műtéti beavatkozáson, és csak egyszeri vérzéscsillapításban részesültek.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinuxszal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolitikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). VTE kezelésekor a K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfonpirazon, tiklopidin vagy klopídrol) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

### *Spinalis / Epiduralis anaesthesia*

Azoknál a betegeknél, akik a fondaparinuxot a VTE kezelésére, nem pedig annak megelőzésére kapják, sebészeti beavatkozáskor a spinalis/epiduralis anaesthesia nem alkalmazható.

### *Idős betegek*

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrallal általában a veseműködés csökken, idős betegeknél a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik (lásd 5.2 pont). A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő 65 év alatti, 65-75 év közötti és 75 év feletti betegek esetén 3,0%, 4,5% ill. 6,5% volt. Ezek a gyakorisági értékek azoknál a DVT-ben szenvedő betegeknél, akik az ajánlott kezelési séma szerint enoxaparint kaptak 2,5%, 3,6% ill. 8,3% volt, míg PE-ben szenvedő betegeknél, az ajánlott adagolási séma szerint alkalmazott UFH esetén a gyakoriság 5,5%, 6,6% ill. 7,4% volt. A fondaparinuxot óvatossággal alkalmazható idős betegeknél (lásd 4.2 pont).

### *Alacsony testtömeg*

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekre vonatkozóan csekély tapasztalat áll rendelkezésre. A fondaparinux fokozott körültekintéssel alkalmazandó 5 mg-os napi adagban ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

### *Vesekárosodás*

A veseműködés romlásával a vérzés kockázata fokozódik. Ismert, hogy a fondaparinux főként a veséken keresztül választódik ki. A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő normális, enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) ill. 14,5% (8/55) volt. Ezek az előfordulási gyakoriságok az ajánlott adagolási séma szerint enoxaparinnal kezelt DVT esetén 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) ill. 11,1% (2/18), míg az ajánlott adagolási séma szerint nem frakcionált heparin (UHF) kezelésben részesülő PE-ben szenvedő betegek esetén 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) ill. 10,7% (3/28) volt.

A fondaparinux ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), és fokozott óvatosságot igényel mérsékelt (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a klinikai vizsgálatok során alkalmazottat (átlagosan 7 nap) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pontok).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportokra vonatkozóan, amelyben a betegeknél a testtömege is nagy (>100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) is szenvednek. Fokozott óvatosságot igényel a fondaparinux alkalmazása ezeknél a betegeknél. A kezdeti 10 mg napi adag 7,5 mg-ra történő csökkentése megfontolandó a farmakokinetikai modellek alapján (lásd 4.2 pont).

### *Súlyos májkárosodás*

A fondaparinux használata fokozott elővigyázatosságot igényel súlyosan májkárosodott betegeknél, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).

### *Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek*

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

Fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokban orális antikoagulánsok (warfarin) nem hatottak a fondaparinux farmakokinetikai paramétereire; 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

Thrombocytaaggregáció-gátlók (acetilszalicilsav) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolta a fondaparinux farmakokinetikáját. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta az acetilszalicilsav vagy piroxikám kezelések alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját egyensúlyi állapotban.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Nincs klinikai adat terhességben történt alkalmazásról. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetális fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

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

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A fondaparinux kezelés biztonságosságát 2 517 vénás thromboemboliás megbetegedésben szenvedő átlagosan 7 napon át tartó fondaparinux kezelésben részesülő betegen vizsgálták. A leggyakoribb mellékhatások a vérzéses szövődmények voltak (lásd 4.4 pont).

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

| Szervrendszer<br>MedDRA                                  | Nemkívánatos hatások VTE <sup>1</sup> miatt kezelt betegek esetén                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek  | <p><i>Gyakori:</i> vérzés (gastrointestinalis, haematuria, haematoma, orrvérzés, haemoptysis, utero-vaginalis haemorrhagia, haemarthrosis, ocularis, purpura, bevérzés)</p> <p><i>Nem gyakori:</i> anaemia, thrombocytopenia</p> <p><i>Ritka:</i> egyéb vérzések (hepatikus, retroperitonealis, intracranialis/intracerebralis), thrombocythaemia</p> |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                     | <i>Ritka:</i> allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek        | <i>Ritka:</i> nem-fehérje eredetű nitrogén (Npn) <sup>2</sup> emelkedett szintje                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                      | <p><i>Nem gyakori:</i> fejfájás</p> <p><i>Ritka:</i> szédülés</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                   | <i>Nem gyakori:</i> hányinger, hányás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Máj- és epebetegségek illetve tünetek                    | <i>Nem gyakori:</i> rendellenes májműködés                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei     | <i>Ritka:</i> erythemás bőrkiütés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | <p><i>Nem gyakori:</i> fájdalom, oedema</p> <p><i>Ritka:</i> reakció az injekció beadási helyén</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |

(1) Nemkívánatos események izolált esetei nem szerepelnek kivéve ha azok orvosilag jelentősek.

(2) Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

#### 4.9 Túladagolás

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

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.

Javasolt ATC kód: B01AX05

#### Farmakodinámiás hatások

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

Az alkalmazott terápiás adagokban a fondaparinux nem befolyásolja, klinikailag jelentős mértékben, a rutin koagulációs tesztek, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/International Normalised Ratio (INR) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Magasabb adagok esetén az aPTT értékben enyhe változás léphet fel. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta szignifikáns mértékben a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

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

#### Klinikai vizsgálatok

A fondaparinux vénás thromboemboliás események kezelésével kapcsolatos klinikai programját olyan módon tervezték meg, hogy bizonyítsák a fondaparinux hatékonyságát a mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) kezelésében. Több mint 4 874 beteget kezeltek kontrollált fázis II és III klinikai vizsgálatokban.

#### *Mélyvénás trombózis kezelése*

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatban a fondaparinux 5 mg-os (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg-os (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) és 10 mg-os adagját (testtömeg > 100 kg) - napi egyszer, subcutan alkalmazva - enoxaparin-nátrium napi kétszeri 1 mg/kg sc. adagjával hasonlították össze, igazolt akut szimptomás mélyvénás trombózisban szenvedő betegek kezelése során. Összesen 2192 beteget kezeltek. A betegeket mindkét csoportban legalább 5 napig, de legfeljebb 26 napig kezelték (az átlagos kezelési időtartam 7 nap). Mindkét kezelési csoport kapott K-vitamin antagonistá terápiát, általában az első adag beadását követő 72 órán belül. Ezt a kezelést  $90 \pm 7$  napig folytatták, és az adagot rendszeresen módosították úgy, hogy az INR érték 2 és 3 között legyen. A hatékonyság elsődleges végpontja a 97. napig bejelentett igazolt szimptomás rekurrens nem halálos és halálos kimenetelű vénás thromboemboliás szövödmények együttes előfordulása volt. A fondaparinux kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult az enoxaparin kezeléssel (VTE előfordulási aránya 3,9% és 4,1% volt az egyik ill. a másik csoportban).

Súlyos vérzéses szövödményt a kezelési periódus kezdetén a fondaparinux-szal kezelt betegek 1,1%-ában, az enoxaparin-nal kezelt betegek pedig 1,2%-ában tapasztaltak.

#### *Tüdőembólia kezelése*

Egy randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot folytattak le akut szimptomás tüdőembóliában szenvedő betegeken. A diagnózist objektív vizsgáló módszerekkel (tüdőszcintigráfia, tüdőangiográfia vagy spirál CT) igazolták. Azokat a betegeket, akik thrombolysisre, embolectomiára vagy vena cava filterre szorultak, kizárták a vizsgálatból. A randomizált betegek a pre-screening szakaszban kaphattak

UFH-t, azonban azok a betegek, akiket több mint 24 órán át terápiás adagban antikoagulánssal kezeltek, vagy kezeletlen magas vérnyomásuk volt, kizárták a vizsgálatból. A fondaparinux 5 mg (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vagy 10 mg (testtömeg > 100 kg) napi egyszeri subcutan alkalmazott adagját hasonlították össze nem frakcionált heparin i.v. bolusban (5000IU), majd ezt követően folyamatos i.v. infúzióban alkalmazott adagjával, mely adagot úgy határozták meg, hogy az aPTT értéke a kontrol érték 1,5-2,5-szerese között legyen. Összesen 2184 beteget kezeltek, mindkét kezelési csoportban legalább 5, maximum 22 napig (a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt). Mindkét kezelési csoportban a vizsgálati készítmény adagolásának megkezdését követő 72 órán belül megkezdtek a K vitamin antagonistá terapiát, melyet 90±7 napig folytattak, miközben az adagot rendszeresen módosították, hogy az INR érték 2-3 közé essen. Az elsődleges hatékonysági végpontot a vizsgálat 97. napjáig összesen jelentett igazolt, szimptomás, rekurrens nem fatális és fatális vénás thromboemboliás eseményként határozták meg. A fondaparinux kezelés nem bizonyult kevésbé hatásosnak a nem frakcionált heparin kezeléssel összehasonlítva (VTE gyakoriságok 3,8% ill. 5,0% egyaránt).

A kezelési periódus kezdetén súlyos vérzést a fondaparinux-szal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a nem frakcionált heparinnal kezeltek 1,1%-ában tapasztaltak.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fondaparinux-nátrium farmakokinetikai értékeit az anti-Xa faktor aktivitás által meghatározott fondaparinux plazma koncentrációkból származtatják. Az anti-Xa teszt kalibrálásához kizárólag fondaparinux használható (a nemzetközileg alkalmazott heparin vagy LMWH standardok nem alkalmasak erre a célra). A vizsgálat végén a fondaparinux koncentrációját milligrammban (mg) kifejezve kapjuk meg.

### Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosíthatóság 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúskoncentráció (átlagos  $C_{max}$  = 0,34 mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos  $C_{max}$  érték felének megfelelő plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva alakul ki.

Idős, egészséges egyénekben, 2-8 mg dózisban subcutan adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a  $C_{max}$  és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi egyszeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegeknél:  $C_{max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{max}$  (óra) – 2,8 (18%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji törést szenvedett betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők:  $C_{max}$  (mg/l) – 0,50 (32%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

Mélyvénás trombózis és tüdőembólia kezelésében a napi egyszeri adagban alkalmazott 5 mg fondaparinux (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) illetve 10 mg (testtömeg > 100 kg) testtömegre számított adagjai hasonló expozíciót biztosítottak valamennyi testtömeg-kategóriában. A VTE kezelésében a javasolt adagolási séma szerint, napi egyszer alkalmazott fondaparinux becsült, átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a következők:  $C_{max}$  (mg/l) – 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h) – 2,4 (8%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,52 (45%). Az 5. és 95. percentilekre vonatkozó  $C_{max}$  (mg/l) és  $C_{min}$  (mg/l) értékek az alábbiak voltak: 0,97 és 1,92 ill. 0,24 és 0,95.

### Megoszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez



(0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocytafaktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az antithrombinon kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leszorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

#### *Metabolizmus*

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

*In vitro*, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

#### *Kiválasztás/elimináció*

Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyénekben. A vese 64-77 %-ban változatlan formában választja ki a fondaparinux-ot.

#### Speciális betegcsoportok

*Gyermekek* - Ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot.

*Idős betegek* - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztási kapacitása. 75 évnél idősebb ortopédiai műtéten átesett és napi egyszeri 2,5 mg fondaparinux kezelésben részesülő betegekben a becsült plazma clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a 65 évnél fiatalabb betegekben. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegeknél is.

*Vesekárosodás* - Nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), akik ortopédiai műtéten estek át és naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kaptak, az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin-clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer alacsonyabb volt, és átlagban 2-szer volt alacsonyabb közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegeknél is.

*Testtömeg* - A testtömeg növekedésével emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

*Nemek* - A nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

*Rasszok* - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

*Májkárosodás* - Nem vizsgálták a fondaparinux farmakokinetikáját májkárosodásban.

### 5.3 A preklinikai biztonságási vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, és genotoxicitási –vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az ismételt dózisu és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek különleges veszélyt, azonban az állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem nyújtottak megfelelő adatokat a biztonságos tartományok meghatározásához.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav  
Nátrium-hidroxid

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Nem fagyasztható.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

27-es, 12,7 mm hosszú tüvel és klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

A Quixidar 5 mg/0,4 ml injekciót 2, 7, 10 és 20 db narancssárga automata biztonsági rendszerrel ellátott előretöltött fecskendőben forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

A Quixidar előretöltött fecskendőt automatikus tűvédő rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak egyszeri alkalommal lehet felhasználni.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.  
Az utolsó megújítás dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

7,5 mg fondaparinux-nátrium 0,6 ml oldatos injekcióban, előretöltött fecskendőnként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen ill. enyhén sárgás folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

Akut mélyvénás trombózis (DVT) és akut tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

Afondaparinux ajánlott dózisa 7,5 mg (a beteg testtömege  $\geq 50$  kg,  $\leq 100$  kg) subcutan injekcióban naponta egyszer alkalmazva. 50 kg alatti testtömegű betegek esetén az ajánlott adag 5 mg. 100 kg feletti betegeknek az ajánlott adag 10 mg.

A kezelést legalább 5 napig, illetve mindaddig folytatni kell, amíg a beteg megfelelően be nincs állítva orális antikoagulálás kezelésre (International Normalised Ratio 2 és 3 között). Az egyidejű orális antikoaguláns kezelést amint lehetséges, általában 72 órán belül, meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatok során a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt, és csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 10 napon túli kezelés esetén.

#### Speciális betegcsoportok

*Időskor* - Az adag módosítása nem szükséges. 75 év feletti betegekben a fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, mivel a korral a veseműködés csökken (lásd 4.4 pont).

*Vesekárosodás* - A fondaparinux kezelés fokozott óvatosságot igényel mérsékelt vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Nincs tapasztalat olyan al csoportra vonatkozóan, amelyben a betegek testtömege nagy ( $>100$  kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvednek. Ebben az al csoportban a farmakokinetikai modellek alapján - a kezdeti napi 10 mg-os adag csökkentése 7,5 mg-ra megfontolandó (lásd 4.4 pont).

A fondaparinuxot nem szabad alkalmazni súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegen (lásd 4.3 pont).

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

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

#### Az alkalmazás módja

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

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Csekély tapasztalat áll rendelkezésre fondaparinux kezeléssel kapcsolatban haemodinamikailag instabil betegek esetén, illetve nincs tapasztalat thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára vagy vena cava szűrő beültetésére szoruló betegeknél.

#### *Vérzések*

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

Mint más antikoagulánsok esetén, a fondaparinux alkalmazása is fokozott óvatosságot igényel olyan betegek esetén, akik frissen (< 3 nap) estek át műtéti beavatkozáson, és csak egyszeri vérzéscsillapításban részesültek.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinux-szal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolitikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). VTE kezelésekor a K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfonpirazon, tiklopidin vagy klopidozól) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

### *Spinalis / Epiduralis anaesthesia*

Azoknál a betegeknél, akik a Quixidar-t a VTE kezelésére, nem pedig annak megelőzésére kapják, sebészeti beavatkozáskor a spinalis/epiduralis anaesthesia nem alkalmazható.

### *Idős betegek*

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrallal általában a veseműködés csökken, idős betegeknél a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik (lásd 5.2 pont). A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő 65 év alatti, 65-75 év közötti és 75 év feletti betegek esetén 3,0%, 4,5% ill. 6,5% volt. Ezek a gyakorisági értékek azoknál a DVT-ben szenvedő betegeknél, akik az ajánlott kezelési séma szerint enoxaparinot kaptak 2,5%, 3,6% ill. 8,3% volt, míg PE-ben szenvedő betegeknél, az ajánlott adagolási séma szerint alkalmazott UFH esetén a gyakoriság 5,5%, 6,6% ill. 7,4% volt. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegeknél (lásd 4.2 pont).

### *Alacsony testtömeg*

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegekre vonatkozóan csekély tapasztalat áll rendelkezésre. A fondaparinux fokozott körültekintéssel alkalmazandó 5 mg-os napi adagban ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

### *Vesekárosodás*

A veseműködés romlásával a vérzés kockázata fokozódik. Ismert, hogy a fondaparinux főként a veséken keresztül választódik ki. A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő normális, enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) ill. 14,5% (8/55) volt. Ezek az előfordulási gyakoriságok az ajánlott adagolási séma szerint enoxaparinnal kezelt DVT esetén 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) ill. 11,1% (2/18), míg az ajánlott adagolási séma szerint nem frakcionált heparin (UHF) kezelésben részesülő PE-ben szenvedő betegek esetén 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) ill. 10,7% (3/28) volt.

A fondaparinux ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc), és fokozott óvatosságot igényel mérsékelt (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a klinikai vizsgálatok során alkalmazottat (átlagosan 7 nap) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pontok).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportokra vonatkozóan, amelyben a betegeknél a testtömege is nagy (>100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) is szenvednek. Fokozott óvatosságot igényel a fondaparinux alkalmazása ezeknél a betegeknél. A kezdeti 10 mg napi adag 7,5 mg-ra történő csökkentése megfontolandó a farmakokinetikai modellek alapján (lásd 4.2 pont).

### *Súlyos májkárosodás*

A fondaparinux használata fokozott elővigyázatosságot igényel súlyosan májkárosodott betegeknél, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).

### *Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek*

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

Fondaparinuxszal végzett klinikai vizsgálatokban orális antikoagulánsok (warfarin) nem hatottak a fondaparinux farmakokinetikai paramétereire; 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

Thrombocytaaggregáció-gátlók (acetilszalícilsav) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolta a fondaparinux farmakokinetikáját. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta az acetilszalícilsav vagy piroxikám kezelések alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját egyensúlyi állapotban.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Nincs klinikai adat terhességben történt alkalmazásról. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetalis fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

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

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A fondaparinux kezelés biztonságosságát 2 517 vénás thromboemboliás megbetegedésben szenvedő átlagosan 7 napon át tartó fondaparinux kezelésben részesülő betegen vizsgálták. A leggyakoribb mellékhatások a vérzéses szövődmények voltak (lásd 4.4 pont)

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

| Szervrendszer<br>MedDRA                                  | Nemkívánatos hatások VTE <sup>1</sup> miatt kezelt betegek esetén                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek  | <p><i>Gyakori:</i> vérzés (gastrointestinalis, haematuria, haematoma, orrvérzés, haemoptysis, utero-vaginalis haemorrhagia, haemarthrosis, ocularis, purpura, bevérzés)</p> <p><i>Nem gyakori:</i> anaemia, thrombocytopenia</p> <p><i>Ritka:</i> egyéb vérzések (hepatikus, retroperitonealis, intracranialis/intracerebralis), thrombocythaemia</p> |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                     | <i>Ritka:</i> allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek        | <i>Ritka:</i> nem-fehérje eredetű nitrogén (Npn) <sup>2</sup> emelkedett szintje                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                      | <p><i>Nem gyakori:</i> fejfájás</p> <p><i>Ritka:</i> szédülés</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                   | <i>Nem gyakori:</i> hányinger, hányás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Máj- és epe betegségek illetve tünetek                   | <i>Nem gyakori:</i> rendellenes májműködés                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei       | <i>Ritka:</i> erythemás bőrkiütés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | <p><i>Nem gyakori:</i> fájdalom, oedema</p> <p><i>Ritka:</i> reakció az injekció beadási helyén</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |

(1) Nemkívánatos események izolált esetei nem szerepelnek kivéve ha azok orvosilag jelentősek.

(2) Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

#### 4.9 Túladagolás

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

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



## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek.

ATC kód: B01AX05

#### Farmakodinámiás hatások

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

Az alkalmazott terápiás adagokban a fondaparinux nem befolyásolja, klinikailag jelentős mértékben, a rutin koagulációs teszteket, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/International Normalised Ratio (INR) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Magasabb adagok esetén az a PTT értékben enyhe változás léphet fel. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta szignifikáns mértékben a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

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

#### Klinikai vizsgálatok

A fondaparinux vénás thromboemboliás események kezelésével kapcsolatos klinikai programját olyan módon tervezték meg, hogy bizonyítsák a fondaparinux hatékonyságát a mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) kezelésében. Több mint 4 874 beteget kezeltek kontrollált fázis II és III klinikai vizsgálatokban.

#### *Mélyvénás trombózis kezelése*

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatban a fondaparinux 5 mg-os (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg-os (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) és 10 mg-os adagját (testtömeg > 100 kg) - napi egyszer, subcutan alkalmazva - enoxaparin-nátrium napi kétszeri 1 mg/kg sc. adagjával hasonlították össze, igazolt akut szimptomás mélyvénás trombózisban szenvedő betegek kezelése során. Összesen 2 192 beteget kezeltek. A betegeket mindkét csoportban legalább 5 napig, de legfeljebb 26 napig kezelték (az átlagos kezelési időtartam 7 nap). Mindkét kezelési csoport kapott K-vitamin antagonistá terápia, általában az első adag beadását követő 72 órán belül. Ezt a kezelést 90±7 napig folytatták, és az adagot rendszeresen módosították úgy, hogy az INR érték 2 és 3 között legyen. A hatékonyság elsődleges végpontja a 97. napig bejelentett igazolt szimptomás rekurrens nem halálos és halálos kimenetelű vénás thromboemboliás szövődmények együttes előfordulása volt. A fondaparinux kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult az enoxaparin kezeléssel (VTE előfordulási aránya 3,9% és 4,1% volt az egyik ill. a másik csoportban).

Súlyos vérzéses szövődményt a kezelési periódus kezdetén a fondaparinux-szal kezelt betegek 1,1%-ában, az enoxaparinnal kezelteknek pedig 1,2%-ában tapasztaltak.

#### *Tüdőembólia kezelése*

Egy randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot folytattak le akut szimptomás tüdőembóliában szenvedő betegeken. A diagnózist objektív vizsgáló módszerekkel (tüdőszcintigráfia, tüdőangiográfia vagy spirál CT) igazolták. Azokat a betegeket, akik thrombolysisre, embolectomiára vagy vena cava filterre szorultak, kizárták a vizsgálatból. A randomizált betegek a pre-screening szakaszban kaphattak

UFH-t, azonban azok a betegek, akiket több mint 24 órán át terápiás adagban antikoagulánssal kezeltek, vagy kezeletlen magas vérnyomásuk volt, kizárták a vizsgálatból. A fondaparinux 5 mg (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vagy 10 mg (testtömeg > 100 kg) napi egyszeri subcutan alkalmazott adagját hasonlították össze nem frakcionált heparin i.v. bolusban (5000IU), majd ezt követően folyamatos i.v. infúzióban alkalmazott adagjával, mely adagot úgy határozták meg, hogy az aPTT értéke akontrol érték 1,5-2,5-szerese között legyen. Összesen 2184 beteget kezeltek, mindkét kezelési csoportban legalább 5, maximum 22 napig (a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt). Mindkét kezelési csoportban a vizsgálati készítmény adagolásának megkezdését követő 72 órán belül megkezdtek a K vitamin antagonistá terapiát, melyet 90±7 napig folytattak, miközben az adagot rendszeresen módosították, hogy az INR érték 2-3 közé essen. Az elsődleges hatékonysági végpontot a vizsgálat 97. napjáig összesen jelentett igazolt, szimptomás, rekurrens nem fatális és fatális vénás thromboemboliás eseményként határozták meg. A fondaparinux kezelés nem bizonyult kevésbé hatásosnak a nem frakcionált heparin kezeléssel összehasonlítva (VTE gyakoriságok 3,8% ill. 5,0% egyaránt).

A kezelési periódus kezdetén súlyos vérzést a fondaparinux-szal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a nem frakcionált heparinnal kezelt betegek 1,1%-ában tapasztaltak.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fondaparinux nátrium farmakokinetikai értékeit az anti-Xa faktor aktivitás által meghatározott fondaparinux plazma koncentrációkból származtatják. Az anti-Xa teszt kalibrálásához kizárólag fondaparinux használható (a nemzetközileg alkalmazott heparin vagy LMWH standardok nem alkalmasak erre a célra). A vizsgálat végén a fondaparinux koncentrációját milligrammban (mg) kifejezve kapjuk meg.

### Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosíthatóság 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúskoncentráció (átlagos  $C_{max}$  = 0,34 mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos  $C_{max}$  érték felének megfelelő plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva alakul ki.

Idős, egészséges egyéneknél, 2-8 mg dózisban subcutan adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a  $C_{max}$  és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi egyszeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegeknél:  $C_{max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{max}$  (óra) – 2,8 (18%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji törést szenvedett betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők:  $C_{max}$  (mg/l) – 0,50 (32%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

Mélyvénás trombózis és tüdőembólia kezelésében a napi egyszeri adagban alkalmazott 5 mg fondaparinux (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) illetve 10 mg (testtömeg > 100 kg) testtömegre számított adagjai hasonló expozíciót biztosítottak valamennyi testtömeg-kategóriában. A VTE kezelésében a javasolt adagolási séma szerint, napi egyszer alkalmazott fondaparinux becsült, átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a következők:  $C_{max}$  (mg/l) – 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h) – 2,4 (8%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,52 (45%). Az 5. és 95. percentilekre vonatkozó  $C_{max}$  (mg/l) és  $C_{min}$  (mg/l) értékek az alábbiak voltak: 0,97 és 1,92 ill. 0,24 és 0,95.

### Megoszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es trombocytafaktor (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az antithrombinon kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leszorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

#### *Metabolizmus*

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

*In vitro*, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

#### *Kiválasztás/elimináció*

Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77 %-ban változatlan formában választja ki a fondaparinux-ot.

#### Speciális betegcsoportok

*Gyermekek* - Ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot.

*Idős betegek* - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztási kapacitása. 75 évnél idősebb ortopédiai műtéten átesett és napi egyszeri 2,5 mg fondaparinux kezelésben részesülő betegekben a becsült plazma clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a 65 évnél fiatalabb betegekben. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegeknél is.

*Vesekárosodás* - Nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin clearance > 80 ml/perc), akik ortopédiai műtéten estek át és naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kaptak, az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma clearance 1,2 - 1,4-szer alacsonyabb volt, és átlagban 2-szer volt alacsonyabb közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) a plazma clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegeknél is.

*Testtömeg* - A testtömeg növekedésével emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

*Nemek* - A nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

*Rasszok* - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

*Májkárosodás*: nem vizsgálták a fondaparinux farmakokinetikáját májkárosodásban.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az ismételt dózisú és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek különleges veszélyt, azonban az

állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem nyújtottak megfelelő adatokat a biztonságos tartományok meghatározásához.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav  
Nátrium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

A Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekciót 2, 7, 10 és 20 db bíborvörös automata biztonsági rendszerrel ellátott előretöltött fecskendőben forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

A Quixidar előretöltött fecskendőt automatikus tűvédő rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak egyszeri alkalommal lehet felhasználni.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.  
Az utolsó megújítás dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Quixidar 10 mg/0,8 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg fondaparinux-nátrium 0,8 ml oldatos injekcióban, előretöltött fecskendőnként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta, színtelen ill. enyhén sárgás folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

Akut mélyvénás trombózis (DVT) és akut tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.

### 4.2. Adagolás és alkalmazás

A fondaparinux ajánlott dózisa 7,5 mg (a beteg testtömege  $\geq 50$  kg,  $\leq 100$  kg) subcutan injekcióban naponta egyszer alkalmazva. 50 kg alatti testtömegű betegek esetén az ajánlott adag 5 mg. 100 kg feletti betegeknek az ajánlott adag 10 mg.

A kezelést legalább 5 napig, illetve mindaddig folytatni kell, amíg a beteg megfelelően be nincs állítva orális antikoagulálás kezelésre (International Normalised Ratio 2 és 3 között). Az egyidejű orális antikoaguláns kezelést amint lehetséges, általában 72 órán belül, meg kell kezdeni. A klinikai vizsgálatok során a kezelés átlagos időtartama 7 nap volt, és csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre 10 napon túli kezelés esetén.

#### Speciális betegcsoportok

*Időskor* - Az adag módosítása nem szükséges. 75 év feletti betegekben a fondaparinux alkalmazása fokozott óvatosságot igényel, mivel a korral a veseműködés csökken (lásd 4.4 pont).

*Vesekárosodás* - A fondaparinux kezelés fokozott óvatosságot igényel mérsékelt vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont). Nincs tapasztalat olyan alcsoportra vonatkozóan, amelyben a betegek testtömege nagy ( $>100$  kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvednek. Ebben az alcsoportban a farmakokinetikai modellek alapján - a kezdeti napi 10 mg-os adag csökkentése 7,5 mg-ra megfontolandó (lásd 4.4 pont).

A fondaparinuxot nem szabad alkalmazni súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance  $< 30$  ml/perc) szenvedő betegben (lásd 4.3 pont).

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

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

#### Az alkalmazás módja

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

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, klinikailag jelentős vérzés;
- akut bakteriális endocarditis;
- súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A fondaparinux csak subcutan adható. Intramuscularisan nem szabad alkalmazni.

Csekély tapasztalat áll rendelkezésre fondaparinux kezeléssel kapcsolatban haemodinamikailag instabil betegek esetén, illetve nincs tapasztalat thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára vagy vena cava szűrő beültetésére szoruló betegekben.

#### *Vérzések*

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

Mint más antikoagulánsok esetén, a fondaparinux alkalmazása is fokozott óvatosságot igényel olyan betegek esetén, akik frissen (< 3 nap) estek át műtéti beavatkozáson, és csak egyszeri vérzéscsillapításban részesültek.

A vérzési kockázatot esetleg növelő készítmények nem adhatók együtt fondaparinux-szal. Ilyen készítmények a dezirudin, fibrinolitikumok, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták, heparin, heparinoidok vagy alacsony molekulatömegű heparinkészítmények (LMWH). VTE kezelésekor a K-vitamin-antagonistákkal a 4.5 pontban leírtaknak megfelelően kell együtt alkalmazni. Más thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszereket (acetilszalicilsav, dipiridamol, szulfonpirazon, tiklopidin vagy klopidozól) és nemszteroid gyulladásgátlókat (NSAID) óvatosan kell alkalmazni. Amennyiben az együttdadás elkerülhetetlen, rendszeres ellenőrzés szükséges.

#### *Spinalis / Epiduralis anaesthesia*

Azoknál a betegeknél, akik a fondaparinuxot a VTE kezelésére, nem pedig annak megelőzésére kapják, sebészeti beavatkozáskor a spinalis/epiduralis anaesthesia nem alkalmazható.

### *Idős betegek*

Időskorban a vérzések kockázata fokozódik. Miután a korrall általában a veseműködés csökken, idős betegekben a fondaparinux kiválasztása csökkenhet, és így a fondaparinux expozíciója növekszik (lásd 5.2 pont). A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő 65 év alatti, 65-75 év közötti és 75 év feletti betegek esetén 3,0%, 4,5% ill. 6,5% volt. Ezek a gyakorisági értékek azoknál a DVT-ben szenvedő betegeknek, akik az ajánlott kezelési séma szerint enoxaparinot kaptak 2,5 %, 3,6 % ill. 8,3 % volt, míg PE-ben szenvedő betegekben, az ajánlott adagolási séma szerint alkalmazott UFH esetén a gyakoriság 5,5%, 6,6% ill. 7,4% volt. A fondaparinux óvatossággal alkalmazható idős betegekben (lásd 4.2 pont).

### *Alacsony testtömeg*

Kevesebb mint 50 kg testtömegű betegek vonatkozóan csekély tapasztalat áll rendelkezésre. A fondaparinux fokozott körültekintéssel alkalmazandó 5 mg-os napi adagban ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

### *Vesekárosodás*

A veseműködés romlásával a vérzés kockázata fokozódik. Ismert, hogy a fondaparinux főként a veséken keresztül választódik ki. A vérzéses események előfordulási gyakorisága az ajánlott adagolási séma szerint kezelt DVT-ben vagy PE-ben szenvedő normális, enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) ill. 14,5% (8/55) volt. Ezek az előfordulási gyakoriságok az ajánlott adagolási séma szerint enoxaparinnal kezelt DVT esetén 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) ill. 11,1% (2/18), míg az ajánlott adagolási séma szerint nem frakcionált heparin (UHF) kezelésben részesülő PE-ben szenvedő betegek esetén 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) ill. 10,7% (3/28) volt.

A fondaparinux ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc), és fokozott óvatosságot igényel mérsékelt (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a klinikai vizsgálatok során alkalmazottat (átlagosan 7 nap) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pontok).

Nincs tapasztalat olyan alcsoportokra vonatkozóan, amelyben a betegeknek a testtömege is nagy (>100 kg) és mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) is szenvednek. Fokozott óvatosságot igényel a fondaparinux alkalmazása ezeknél a betegeknek. A kezdeti 10 mg napi adag 7,5 mg-ra történő csökkentése megfontolandó a farmakokinetikai modellek alapján (lásd 4.2 pont).

### *Súlyos májkárosodás*

A fondaparinux használata fokozott elővigyázatosságot igényel súlyosan májkárosodott betegekben, mivel az alvadási faktorok hiánya miatt megnőhet a vérzések kockázata (lásd 4.2 pont).

### *Heparin indukálta thrombocytopeniában szenvedő betegek*

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

Fondaparinux végzett klinikai vizsgálatokban orális antikoagulánsok (warfarin) nem hatottak a fondaparinux farmakokinetikai paramétereire; 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

Thrombocytaaggregáció-gátlók (acetilszalicilsav) nem-szteroid gyulladáscsökkentők (piroxikám) és a digoxin nem befolyásolta a fondaparinux farmakokinetikáját. 10 mg-os adaggal végzett interakciós



vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta az acetilszalicilsav vagy piroxikám kezelések alatti vérzési időt, sem a digoxin farmakokinetikáját egyensúlyi állapotban.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

Nincs klinikai adat terhességben történt alkalmazásról. A limitált expozíció miatt az állatkísérletekből származó információ nem elegendő a terhességre, az embrio/foetalis fejlődésre, a szülésre és a posztnatális fejlődésre kifejtett hatás felméréséhez. A fondaparinux terhességben nem alkalmazható, kivéve ha az egyértelműen szükséges.

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

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre**

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A fondaparinux kezelés biztonságosságát 2 517 vénás thromboemboliás megbetegedésben szenvedő átlagosan 7 napon át tartó fondaparinux kezelésben részesülő betegen vizsgálták. A leggyakoribb mellékhatások a vérzéses szövődmények voltak (lásd 4.4 pont)

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

| Szervrendszer<br>MedDRA                                 | Nemkívánatos hatások VTE <sup>1</sup> miatt kezelt betegek esetén                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | <p><i>Gyakori:</i> vérzés (gastrointestinalis, haematuria, haematoma, orrvérzés, haemoptysis, utero-vaginalis haemorrhagia, haemarthrosis, ocularis, purpura, bevérzés)</p> <p><i>Nem gyakori:</i> anaemia, thrombocytopenia</p> <p><i>Ritka:</i> egyéb vérzések (hepatikus, retroperitonealis, intracranialis/intracerebralis), thrombocythaemia</p> |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                    | <i>Ritka:</i> allergiás reakció                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek       | <i>Ritka:</i> nem-fehérje eredetű nitrogén (Npn) <sup>2</sup> emelkedett szintje                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                     | <p><i>Nem gyakori:</i> fejfájás</p> <p><i>Ritka:</i> szédülés</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                  | <i>Nem gyakori:</i> hányinger, hányás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Máj és, epebetegségek illetve tünetek                   | <i>Nem gyakori:</i> rendellenes májműködés                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei               | <i>Ritka:</i> erythemás bőrkiütés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók      | <p><i>Nem gyakori:</i> fájdalom, oedema</p> <p><i>Ritka:</i> reakció az injekció beadási helyén</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |

- (1) Nemkívánatos események izolált esetei nem szerepelnek kivéve ha azok orvosilag jelentősek.  
(2) Az Npn a nem fehérje eredetű nitrogént jelöli, úgymint karbamid, húgysav, aminosavak stb.

#### 4.9 Túlادagolás

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

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus szerek. ATC kód: B01AX05

### Farmakodinámiás hatások

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

Az alkalmazott terápiás adagokban a fondaparinux nem befolyásolja, klinikailag jelentős mértékben, a rutin koagulációs teszteket, mint az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT), az aktivált alvadási időt (ACT) vagy a protrombinidőt (PT)/International Normalised Ratio (INR) tesztet a plazmában, sem a vérzési időt vagy a fibrinolitikus aktivitást. Magasabb adagok esetén az aPTT értékben enyhe változás léphet fel. 10 mg-os adaggal végzett interakciós vizsgálatokban a fondaparinux nem befolyásolta szignifikáns mértékben a warfarin antikoaguláns aktivitását (INR).

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

### Klinikai vizsgálatok

A fondaparinux vénás thromboemboliás események kezelésével kapcsolatos klinikai programját olyan módon tervezték meg, hogy bizonyítsák a Quixidar hatékonyságát a mélyvénás trombózis (DVT) és a tüdőembólia (PE) kezelésében. Több mint 4 874 beteget kezeltek kontrollált fázis II és III klinikai vizsgálatokban.

#### *Mélyvénás trombózis kezelése*

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatban a fondaparinux 5 mg-os (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg-os (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) és 10 mg-os adagját (testtömeg > 100 kg) - napi egyszer, subcutan alkalmazva - enoxaparin-nátrium napi kétszeri 1 mg/kg sc. adagjával hasonlították össze, igazolt akut szimptomás mélyvénás trombózisban szenvedő betegek kezelése során. Összesen 2 192 beteget kezeltek. A betegeket mindkét csoportban legalább 5 napig, de legfeljebb 26 napig kezelték (az átlagos kezelési időtartam 7 nap). Mindkét kezelési csoport kapott K-vitamin antagonistá terápia, általában az első adag beadását követő 72 órán belül. Ezt a kezelést 90±7 napig folytatták, és az adagot rendszeresen módosították úgy, hogy az INR érték 2 és 3 között legyen. A hatékonyság elsődleges végpontja a 97. napig bejelentett igazolt szimptomás rekurrens nem halálos és halálos kimenetelű vénás thromboemboliás szövödmények együttes előfordulása volt. A fondaparinux kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult az enoxaparin kezeléssel (VTE előfordulási aránya 3,9% és 4,1% volt az egyik ill. a másik csoportban).

Súlyos vérzéses szövödményt a kezelési periódus kezdetén a fondaparinux-szal kezelt betegek 1,1%-ában, az enoxaparinnal kezeltéknek pedig 1,2%-ában tapasztaltak.

#### *Tüdőembólia kezelése*

Egy randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot folytattak le akut szimptomás tüdőembóliában szenvedő betegeken. A diagnózist objektív vizsgáló módszerekkel (tüdőszcintigráfia, tüdőangiográfia vagy spirál CT) igazolták. Azokat a betegeket, akik thrombolysisre, embolectomiára vagy vena cava filterre szorultak, kizárták a vizsgálatból. A randomizált betegek a pre-screening szakaszban kaphattak UFH-t, azonban azok a betegek, akiket több mint 24 órán át terápiás adagban antikoagulánssal kezeltek, vagy kezeletlen magas vérnyomásuk volt, kizárták a vizsgálatból. A fondaparinux 5 mg (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vagy 10 mg (testtömeg > 100 kg) napi egyszeri subcutan alkalmazott adagját hasonlították össze nem frakcionált heparin i.v. bolusban (5000IU), majd ezt követően folyamatos i.v. infúzióban alkalmazott adagjával, mely adagot úgy határozták meg, hogy az aPTT értéke akontrol érték 1,5-2,5-szerese között legyen. Összesen 2184 beteget kezeltek, mindkét kezelési csoportban legalább 5, maximum 22 napig (a kezelés átlagos

időtartama 7 nap volt). Mindkét kezelési csoportban a vizsgálati készítmény adagolásának megkezdését követő 72 órán belül megkezdtek a K vitamin antagonistá terápia, melyet  $90 \pm 7$  napig folytattak, miközben az adagot rendszeresen módosították, hogy az INR érték 2-3 közé essen. Az elsődleges hatékonysági végpontot a vizsgálat 97. napjáig összesen jelentett igazolt, szimptomás, rekurrens nem fatális és fatális vénás thromboemboliás eseményként határozták meg. A fondaparinux kezelés nem bizonyult kevésbé hatásosnak a nem frakcionált heparin kezeléssel összehasonlítva (VTE gyakoriságok 3,8% ill. 5,0% egyaránt).

A kezelési periódus kezdetén súlyos vérzést a fondaparinux-szal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a nem frakcionált heparinnal kezelt 1,1%-ában tapasztaltak.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fondaparinux nátrium farmakokinetikai értékeit az anti-Xa faktor aktivitás által meghatározott fondaparinux plazma koncentrációkból származtatják. Az anti-Xa teszt kalibrálásához kizárólag fondaparinux használható (a nemzetközileg alkalmazott heparin vagy LMWH standardok nem alkalmasak erre a célra). A vizsgálat végén a fondaparinux koncentrációját milligrammban (mg) kifejezve kapjuk meg.

### Felszívódás

Subcutan alkalmazás után a fondaparinux teljesen és gyorsan felszívódik (abszolút biohasznosíthatóság 100%). A fondaparinux 2,5 mg subcutan injekció egyszeri beadása után egészséges fiatal önkéntesekben a plazma csúskoncentráció (átlagos  $C_{max} = 0,34$  mg/l) 2 óra múlva alakul ki. Az átlagos  $C_{max}$  érték felének megfelelő plazmakoncentráció a beadást követően 25 perc múlva alakul ki.

Idős, egészséges egyéneknél, 2-8 mg dózisban subcután adva a fondaparinux lineáris farmakokinetikát mutat. Napi egyszeri alkalmazást követően 3-4 nap múlva alakulnak ki az egyensúlyi plazmakoncentrációk, miközben a  $C_{max}$  és AUC 1,3-szorosára emelkedik.

A becsült átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek 2,5 mg fondaparinux napi egyszeri alkalmazása során csípőprotézis műtéten átesett betegeknél:  $C_{max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{max}$  (óra) – 2,8 (18%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Csípőtáji törést szenvedett betegeknél előrehaladott életkorukból kifolyólag, a fondaparinux egyensúlyi plazmakoncentrációi a következők:  $C_{max}$  (mg/l) – 0,50 (32%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

Mélyvénás trombózis és tüdőembólia kezelésében a napi egyszeri adagban alkalmazott 5 mg fondaparinux (testtömeg < 50 kg), 7,5 mg (testtömeg  $\geq 50$  kg,  $\leq 100$  kg) illetve 10 mg (testtömeg > 100 kg) testtömegre számított adagjai hasonló expozíciót biztosítottak valamennyi testtömeg-kategóriában. A VTE kezelésében a javasolt adagolási séma szerint, napi egyszer alkalmazott fondaparinux becsült, átlagos (CV%) egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a következők:  $C_{max}$  (mg/l) – 1,41 (23%),  $T_{max}$  (h) – 2,4 (8%) és  $C_{min}$  (mg/l) – 0,52 (45%). Az 5. és 95. percentilekre vonatkozó  $C_{max}$  (mg/l) és  $C_{min}$  (mg/l) értékek az alábbiak voltak: 0,97 és 1,92 ill. 0,24 és 0,95.

### Megoszlás

A fondaparinux megoszlási térfogata kicsi (7-11 liter). *In vitro*, a fondaparinux nagymértékben és specifikusan, a plazma koncentráció szintjétől függő mértékben kötődik az antithrombin fehérjéhez (0,5-2 mg/l koncentráció esetén 98,6% - 97%-ban). A fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben más plazmafehérjékhez, ideértve a 4-es thrombocyta faktort (PF4) is.

Mivel a fondaparinux nem kötődik szignifikáns mértékben az antithrombinon kívül más plazmafehérjékhez, nem várható a fehérjekötés leztorításából adódó más gyógyszerkészítménnyel történő interakció.

### *Metabolizmus*

Bár nincs teljes körűen kivizsgálva, jelenleg nincs bizonyíték a fondaparinux metabolizmusára, és főként nincs bizonyíték az aktív metabolitok képződésére.

*In vitro*, a fondaparinux nem gátolja a CYP450 enzimeket (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4). *In vivo*, ezért nem várható a fondaparinux interakciója más gyógyszerkészítményekkel a CYP-mediálta metabolizmus gátlásán keresztül.

### *Kiválasztás/elimináció*

Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) megközelítőleg 17 óra fiatal egészséges önkéntesekben és megközelítőleg 21 óra egészséges idős egyéneknél. A vese 64-77 %-ban változatlan formában választja ki a fondaparinuxot.

### Speciális betegcsoportok:

*Gyermekek* - Ebben a populációban nem vizsgálták a fondaparinuxot.

*Idős betegek* - A vesefunkció csökkenhet az életkorral, így időskorban csökkenhet a fondaparinux kiválasztási kapacitása. 75 évnél idősebb ortopédiai műtéten átesett és napi egyszeri 2,5 mg fondaparinux kezelésben részesülő betegekben a becsült plazma clearance 1,2 - 1,4-szer kevesebb, mint a 65 évnél fiatalabb betegekben. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegeknél is.

*Vesekárosodás* - Nem károsodott vesefunkciójú betegekhez hasonlítva (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), akik ortopédiai műtéten estek át és naponta egyszer 2,5 mg fondaparinuxot kaptak, az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin clearance 50 és 80 ml/perc között) a plazma-clearance 1,2 - 1,4-szer alacsonyabb volt, és átlagban 2-szer volt alacsonyabb közepesen súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) a plazma-clearance megközelítőleg 5-ször alacsonyabb, mint nem károsodott veseműködés esetén. A terminális felezési idő értéke 29 óra volt közepes és 72 óra súlyos vesekárosodás esetén. Hasonló értékeket tapasztaltak DVT-ben és PE-ben szenvedő betegeknél is.

*Testtömeg* - A testtömeg növekedésével emelkedik a fondaparinux plazma clearance-e (9%-os növekedés 10 kg-onként).

*Nemek* - A nemek tekintetében nem volt különbség a testtömeghez illesztett adagolás alkalmazása esetén.

*Rasszok* - Az emberi rasszok közötti farmakokinetikai különbséget prospektív módon nem vizsgálták. Ugyanakkor az ázsiai (japán) egészséges önkéntesekben nem tapasztaltak eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az egészséges kaukázusi egyénekhez viszonyítva. Hasonlóan, nem volt különbség a plazma clearance tekintetében az ortopédiai műtéten átesett fekete bőrű és kaukázusi betegek között.

*Májkárosodás* - Nem vizsgálták a fondaparinux farmakokinetikáját májkárosodásban.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, és genotoxicitási – nemvizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az ismételt dózisú és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek különleges veszélyt, azonban az állatkísérletek a korlátozott expozíció miatt nem nyújtottak megfelelő adatokat a biztonságos tartományok meghatározásához.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav  
Nátrium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

27-es, 12,7 mm hosszú tűvel és klórbutil elastomer dugattyúval ellátott I típusú (1 ml) üveghenger.

A Quixidar 10 mg/0,8 ml injekciót 2, 7, 10 és 20 db ibolyaszínű automata biztonsági rendszerrel ellátott előretöltött fecskendőben forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az előretöltött fecskendőben lévő subcutan injekciót a hagyományos fecskendőhöz hasonlóan kell alkalmazni.

Az oldat esetleges elszíneződéséről, mint a parenterális oldatok esetében, mindig felhasználásuk előtt vizuális módon meg kell győződni.

Az öninjekciózást illetően a Betegtájékoztató ad felvilágosítást.

A Quixidar előretöltött fecskendőt automatikus tűvédő rendszerrel látták el az injekciózás utáni, tű által okozott sérülések elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak egyszeri alkalommal lehet felhasználni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 21.  
Az utolsó megújítás dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT FELTÉTELEK**



**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Farmakovigilancia rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell a farmakovigilancia rendszer felállítását és működését, mielőtt a készítményt forgalomba hozzák, illetve mialatt forgalomban van, amint ez a forgalomba hozatali engedély kérelem 2006. júniusi változatának 1.8.1. moduljában le van írva.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalja, hogy elvégzi a farmakovigilancia tervben részletesen leírt vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket, ahogyan azt elfogadták a forgalomba hozatali engedély kérelem 2006. júniusi változatának 1.8.2. moduljában található kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) 1.2 változatában, valamint elvégzi az RMP soron következő frissítéseit, egyeztetve a CHMP-vel.

Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerekről szóló CHMP irányelvnek megfelelően aktualizált RMP-t a legközelebbi Időszakosan Frissített Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel (PSUR) egyidejűleg kell benyújtani.

Ezen túlmenően aktualizált RMP-t kell benyújtani:

- Amikor olyan új információ áll rendelkezésre, amely befolyásolhatja a jelenlegi gyógyszerbiztonsági jellemzőket, a farmakovigilancia tervet vagy a kockázat minimalizálására tett intézkedéseket
- Jelentős (farmakovigilancia vagy kockázat minimalizáló) fordulópontok elérését követő 60 napon belül
- Az EMEA kérésére.

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

#### **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml oldatos injekció  
Fondaparinux-nátrium

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szintén tartalmaz: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 7 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 10 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 20 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)**

EU/1/02/207/005 - 2 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/006 - 7 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/007 - 10 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/008 - 20 előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekció  
fondaparinux-Na

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció  
Fondaparinux-nátrium

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,5 ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szintén tartalmaz: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 7 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 10 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 20 előretöltött automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt olvassa el a Betegtájékoztatót.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/207/001 - 2 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/002 - 7 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/003 - 10 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/004 - 20 előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekció  
fondaparinux-Na

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Quixidar 5 mg/0,4 ml oldatos injekció  
Fondaparinux-nátrium

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőként (0,4 ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szintén tartalmaz: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

50 kg testtömeg alatt

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/207/009 - 2 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/010 - 7 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/011 - 10 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/018 - 20 előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekció  
fondaparinux-Na

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció  
Fondaparinux-nátrium

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,6 ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szintén tartalmaz: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben  
Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

50 és 100 kg testtömeg között

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/207/012 - 2 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/013 - 7 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/014 - 10 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/019 - 20 előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekció  
fondaparinux-Na

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Quixidar 10 mg/0,8 ml oldatos injekció

Fondaparinux-nátrium

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg fondaparinux-nátrium előretöltött fecskendőnként (0,8 ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szintén tartalmaz: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, 2 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 7 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 10 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

Oldatos injekció, 20 előretöltött, automata biztonsági rendszerrel ellátott fecskendőben

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

100 kg testtömeg fölött

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Nagy-Britannia

**12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/207/015 - 2 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/016 - 7 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/017 - 10 előretöltött fecskendő  
EU/1/02/207/020 - 20 előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Quixidar 10 mg/0,8 ml oldatos injekció  
fondaparinux-Na

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: {hónap/év}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.: {szám}

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Quixidar 1,5 mg/0,3 ml oldatos injekció fondaparinux-nátrium

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei látszólag az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Quixidar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Quixidar alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Quixidar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Quixidar-t tárolni?
6. További információk

#### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A QUIXIDAR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A Quixidar egy olyan gyógyszer, amely segít megakadályozni a vérrögződést a vérerekben (antitrombotikus készítmény).

A Quixidar egy szintetikus hatóanyagot, fondaparinux-nátriumot tartalmaz. Ez gátolja az Xa („tizes-A”) alvadási faktor hatását a vérben, és ezáltal megakadályozza a nemkívánatos vérrögzök (*trombusok*) keletkezését az erekben.

#### **A Quixidar -t használják:**

- ortopédsebészeti (így csípő-, vagy térd-) műtétek után, vagy hasi sebészeti műtétek után az alsó végtagok és a tüdő vérereiben a vérrögzök képződésének megelőzésére
- a vérrögzök megelőzésére akut betegség során a korlátozott mozgásképesség ideje alatt, valamint azt követően rövid időn belül.

#### **2. TUDNIVALÓK A QUIXIDAR ALKALMAZÁSA ELŐTT**

**Ne alkalmazza a Quixidar-t**

- ha **allergiás (túlérzékeny)** a fondaparinux-nátriumra vagy a Quixidar egyéb összetevőjére
- ha **nagyfokú vérzés áll fenn**
- ha **bakteriális eredetű szívgyulladás van**
- ha **nagyon súlyos vesebetegsége van.**

→Tájékoztassa orvosát ha úgy gondolja, bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll. Ha így van, nem szabad a Quixidar-t használnia.

**A Quixidar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

A Quixidar alkalmazása előtt kezelőorvosának tudnia kell arról,

- **ha Önnél fokozott az ellenőrizhetetlen vérzés (hemorrágia) kockázata**, beleértve az alábbi állapotokat:
    - **gyomorfekély**
    - **vérzési rendellenesség**
    - **friss agyvérzés (koponyaűri vérzés)**
    - **nemrégben végzett agy-, gerinc- vagy szem-műtét**
  - **ha súlyos májbetegsége van**
  - **ha vesebetegsége van**
  - **ha 75 éves vagy annál idősebb**
  - **ha testsúlya kevesebb mint 50 kg.**
- Tájékoztassa orvosát ha bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll.

### Gyermekek

A Quixidar-ral nem végeztek vizsgálatokat 17 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél.

### A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármilyen gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett.** Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Quixidar hatását, vagy a Quixidar azokat.N

### Terhesség és szoptatás

A Quixidar terhes nőknek nem rendelhető, csak kifejezetten indokolt esetben.A Quixidar-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott. Ha Ön **terhes**, azt gondolja hogy terhes, vagy **szoptat**

→ **mondja el orvosának vagy gyógyszerészének.**

### Fontos információk a Quixidar egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz, ezért lényegében nátriummentes.

## 3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A QUIXIDAR-T?

A Quixidar-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

**A szokásos adag 2,5 mg naponta egyszer, az injekciót mindennap körülbelül azonos időpontban beadva.**

Ha vesebetegsége van, az adag naponta egyszer 1,5 mg-ra csökkenthető.

### Alkalmazás

- A Quixidar-t bőr alá adott (*szubkután*) injekcióként adják, a has alsó részén képzett bőrredőbe. A fecskendőbe pontosan az Ön számára szükséges adagot töltötték be. Különböző fecskendőben van a 2,5 mg-os és az 1,5 mg-os adag. A **beadás egyes lépéseit leíró útmutató a túloldalon található.**
- A Quixidar-t **ne** adja izomba.

### Mennyi ideig kell adagolni a Quixidar-t

Tekintettel arra, hogy a Quixidar súlyos állapot kialakulását előzi meg, a Quixidar-kezelést a kezelőorvosa által meghatározott ideig végig folytatnia kell.

### Ha túl sok Quixidar-t alkalmazott

Minél előbb keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét és kérjen tanácsot, a fokozott a vérzési kockázat lehetősége miatt.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Quixidar-t**

- **Adja be az adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.**
- **Ha nem biztos benne mit kell tennie, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.**

#### **Ne hagyja abba az Arixtra alkalmazását orvosi tanács nélkül**

Ha előbb fejezi be a kezelést, mint ahogyan azt kezelőorvosa elrendelte, fennáll a veszélye annak, hogy a lábában és tüdejében vérrög alakul ki. **A kezelés leállítása előtt keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét.**

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így a Quixidar is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **100** Quixidar-ral kezelt **betegből több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **vérzés** (pl. egy műtét helyén, meglévő gyomorfekélyből, orrvérzés, ínyvérzés)
- **vérszegénység** (a vörösvértestek számának csökkenése).

#### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100** Quixidar-ral kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- bőrbevérzés vagy vizenyő (*ödéma*)
- émelygés (*hányinger*) vagy *hányás*
- mellkasi fájdalom
- légszomj
- bőrkiütés vagy bőrviszketés
- műtéti seb váladékozása
- láz
- a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának csökkenése vagy emelkedése
- a máj által termelt egyes vegyületek (*enzimek*) szintjének emelkedése.

#### **Ritka mellékhatások**

Ezek **1000** Quixidar-ral kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- allergiás reakció
- belső vérzés az agyban vagy a hasüregben
- szorongás vagy zavartság
- fejfájás
- ájulás vagy szédülés, alacsony vérnyomás
- álmoság vagy fáradtság
- kipirulás
- köhögés
- lábfájás vagy gyomorfájás
- hasmenés vagy székrekedés
- emésztési zavar
- sebfertőzés
- a bilirubin (egy májban termelődő anyag) szintjének emelkedése a vérben
- a vér káliumszintjének csökkenése.

### **Ha mellékhatások jelentkeznek**

→ **Értesítse orvosát vagy gyógyszerészét, ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy gondot okoz, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.**

## **5. HOGYAN KELL A QUIXIDAR-T TÁROLNI?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Nem fagyasztható.
- A Quixidar-t nem kell hűtőszekrényben tárolni.

### **Ne használja fel a Quixidar-t:**

- a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után
- ha az oldatban szemcséket vagy elszíneződést észlel
- ha a fecskendő sérülését észleli
- ha kibontott egy fecskendőt, és nem használja fel azonnal.

A gyógyszereket és fecskendőket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. HA TÖBBET AKAR TUDNI A QUIXIDAR-RÓL**

### **Mit tartalmaz a Quixidar**

- A készítmény hatóanyaga 1,5 mg fondaparinux-nátrium 0,3 ml oldatos injekcióban.
- Egyéb összetevő(k): nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, valamint sósav és/vagy nátrium-hidroxid a kémhatás beállításához.

A Quixidar nem tartalmaz állati eredetű terméket.

### **Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Quixidar tiszta és színtelen oldatos injekció. Előretöltött egyszerűhasználatos fecskendőben, automatikus biztonsági rendszerrel ellátva kerül forgalomba, amely segíti a használat után a tű által okozott sérülések elkerülését. 2, 7, 10 és 20 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásokban kapható (nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba).

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

#### **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Nagy-Britannia

#### **Gyártó:**

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

### **A betegtájékoztató utolsó engedélyezésének dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található



A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A biztonsági fecskendő részei

- ① Merev tűvédő
- ② Kupak
- ③ Dugattyú
- ④ Ujjtámasztó gyűrű
- ⑤ Biztonsági henger



### A fecskendő HASZNÁLAT ELŐTT



### A fecskendő HASZNÁLAT UTÁN



## ÚTMUTATÓ LÉPÉSRŐL LÉPÉSRE A QUIXIDAR HASZNÁLATÁHOZ

### Használati utasítás

1. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd törülközővel törölje szárazra.

2. Vegye ki a fecskendőt a dobozból, és ellenőrizze, hogy:

- a lejáratí idő nem telt-e le
- az oldat tiszta és színtelen, és nem tartalmaz szemcséket
- a fecskendő nincs kibontva és nem sérült

3. Üljön vagy feküdjön le, kényelmes helyzetben.

Válasszon ki egy helyet a has alsó részén, a köldöktől legalább 5 cm-re (A kép).

Váltogatva, a hasnak hol a jobb hol a bal oldalába adja be az injekciót. Így kevesebb kellemetlenséget fog érezni az injekció beadási helyén.

Ha az injekció beadása a has alsó részén nem lehetséges, forduljon felvilágosításért a nővérhez vagy orvosához



A kép

4. Alkoholos törülközővel tisztítsa meg a beadás helyét.

5. Tartsa erősen az egyik kezében a fecskendőt.

Húzza le a fecskendő dugattyúját védő kupakot (B kép).

Tegye félre a dugattyú kupakját.



**6. Vegye le a tűvédőt úgy, hogy először megcsavarja, majd egyenesen tartva lehúzza a fecskendőről (C kép).**

**Tegye félre a tűvédőt.**

**Fontos megjegyzés**

- Az injekció beadása előtt **ne érintse meg a tűt**, és ne hagyja semmilyen felülettel érintkezni.
- Egy kis légbuborék jelenléte a fecskendőben normális jelenség. **Ne próbálja meg eltávolítani ezt a légbuborékot az injekció beadása előtt** - a gyógyszerből valamennyi veszendőbe mehet, ha ezt teszi.

**7. Finoman csípje redőbe az előzőleg megtisztított bőrfelületet.** Az injekciós teljes időtartama alatt tartsa a bőrredőt a hüvelyk- és mutatóujja között (D kép).

**8. Az ujjtámasztó gyűrűnél fogva tartsa határozottan a fecskendőt.**

A tűt teljes hosszúságában, merőlegesen szúrja a bőrredőbe (E kép).

**9. Fecskendezze be a fecskendő TELJES tartalmát úgy, hogy nyomja be a dugattyút, ameddig csak lehetséges.** Ez a művelet hozza működésbe az automatikus tűvédő rendszert (F kép).

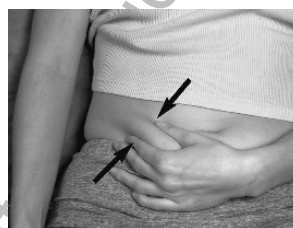
**10. Engedje fel a dugattyút**, ezáltal a tű a bőrből automatikusan visszahúzódik, majd visszakerül a biztonsági hengerbe, ahol véglegesen zárva marad (G kép).

**Ne dobja el a használt fecskendőt a háztartási hulladékkal együtt.** Orvosa vagy gyógyszerésze utasítása szerint semmisítse meg.

B kép



C kép



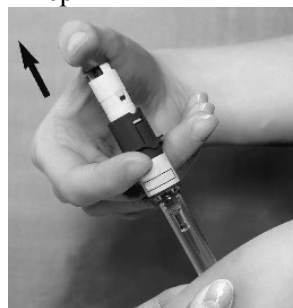
D kép



E kép



F kép



G kép

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Quixidar 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció fondaparinux-nátrium

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei látszólag az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Quixidar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Quixidar alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Quixidar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Quixidar-t tárolni?
6. További információk

#### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A QUIXIDAR, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

**A Quixidar egy olyan gyógyszer, amely segít megakadályozni a vérrögződést a vérerekben (antitrombotikus készítmény).**

A Quixidar egy szintetikus hatóanyagot, fondaparinux-nátriumot tartalmaz. Ez gátolja az Xa "tizes-A" alvadási faktor hatását a vérben, és ezáltal megakadályozza a nemkívánatos vérrögök (*trombusok*) keletkezését az erekben.

#### **A Quixidar-t használják:**

- ortopédsebészeti (így csípő-, vagy térd-) műtétek után, vagy hasi sebészeti műtétek után az alsó végtagok és a tüdő vérereiben a vérrögök képződésének megelőzésére
- a vérrögződés megelőzésére akut betegség során a korlátozott mozgásképesség ideje alatt, valamint azt követően rövid időn belül
- egyes szívrohamok és súlyos angina (a szív artériáinak szűkülete következtében jelentkező mellkasi fájdalom) kezelésére.

#### **2. TUDNIVALÓK A QUIXIDAR ALKALMAZÁSA ELŐTT**

##### **Ne alkalmazza a Quixidar-t**

- ha **allergiás (túlérzékeny)** a fondaparinux-nátriumra vagy a Quixidar egyéb összetevőjére
- ha **nagyfokú vérzés áll fenn**
- ha **bakteriális eredetű szívbelhártyagyulladás van**
- ha **nagyon súlyos vesebetegsége van.**

→Tájékoztassa orvosát ha úgy gondolja, bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll. Ha így van, **nem szabad a Quixidar-t használnia.**

**A Quixidar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

A Quixidar alkalmazása előtt kezelőorvosának tudnia kell arról,

- ha Önnél fokozott az ellenőrizhetetlen vérzés kockázata, beleértve az alábbi állapotokat:
  - **gyomorfekély**
  - **vérzési rendellenesség**
  - **friss agyvérzés (koponyaűri vérzés)**
  - **nemrégben végzett agy-, gerinc- vagy szem-műtét**
- **ha súlyos májbetegsége van**
- **ha vesebetegsége van**
- **ha 75 éves vagy annál idősebb**
- **ha testsúlya kevesebb mint 50 kg.**

→Tájékoztassa orvosát ha bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll.

### Gyermekek

A Quixidar-ral nem végeztek vizsgálatokat 17 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél.

### A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármilyen gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett.** Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Quixidar hatását, vagy a Quixidar azokat.

### Terhesség és szoptatás

A Quixidar terhes nőknek nem rendelhető, csak kifejezetten indokolt esetben. A Quixidar-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott. Ha Ön **terhes**, azt gondolja hogy terhes, vagy **szoptat**

→ **mondja el orvosának vagy gyógyszerészének.**

### Fontos információk a Quixidar egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz, ezért lényegében nátriummentes.

## 3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A QUIXIDAR-T?

A Quixidar-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

**A szokásos adag 2,5 mg naponta egyszer, az injekciót minden nap körülbelül azonos időpontban beadva.**

Ha vesebetegsége van, az adag naponta egyszer 1,5 mg-ra csökkenthető.

### Hogyan kell beadni a Quixidar-t

- A Quixidar-t bőr alá adott (szubkután) injekcióként adják, a has alsó részén képzett bőrredőbe. A fecskendőbe pontosan az Ön számára szükséges adgot töltötték le. Különböző fecskendőben van a 2,5 mg-os és az 1,5 mg-os adag. **A beadás egyes lépéseit leíró útmutató a túloldalon található.** Egyes szívrohamok kezelésére esetleg egészségügyi szakember fogja az első adagot beadni, egy vénába (*intarvénás alkalmazás*).
- A Quixidar-t ne adja izomba.

### Mennyi ideig kell adagolni a Quixidar-t?

Tekintettel arra, hogy a Quixidar súlyos állapot kialakulását előzi meg, a Quixidar-kezelést a kezelőorvosa által meghatározott ideig végig folytatnia kell.

### Ha túl sok Quixidar-t adott be injekcióban

Minél előbb keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét és kérjen tanácsot, a fokozott a vérzési kockázat lehetősége miatt.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Quixidar-t**

- **Adja be az adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.**
- **Ha nem biztos benne mit kell tennie, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.**

#### **Ne hagyja abba a Quixidar alkalmazását orvosi tanács nélkül**

Ha előbb fejezi be a kezelést, mint ahogyan azt kezelőorvosa elrendelte, fennáll a veszélye annak, hogy a lábában és tüdejében vérrög alakul ki. **A kezelés leállítását előtt keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét.**

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásának módját illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így a Quixidar is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **100** Quixidar-ral kezelt **betegből több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **vérzés** (pl. egy műtét helyén, meglévő gyomorfekélyből, orrvérzés, ínyvérzés)
- **vérszegénység** (a vörösvértestek számának csökkenése).

#### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- bőrbevérzés vagy vizenyő (*ödéma*)
- émelygés (*hányinger*) vagy *hányás*
- mellkasi fájdalom
- légszomj
- bőrkiütés vagy bőrviszketés
- műtéti seb váladékozása
- láz
- a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának csökkenése vagy emelkedése
- a máj által termelt egyes vegyületek (*enzimek*) szintjének emelkedése.

#### **Ritka mellékhatások**

Ezek **1000** Arixtra-val kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- allergiás reakció
- belső vérzés az agyban vagy a hasüregben
- szorongás vagy zavartság
- fejfájás
- ájulás vagy szédülés, alacsony vérnyomás
- álmoság vagy fáradtság
- kipirulás
- köhögés
- lábfájás vagy gyomorfájás
- hasmenés vagy székrekedés
- emésztési zavar
- sebfertőzés
- a bilirubin (egy májban termelődő anyag) szintjének emelkedése a vérben
- a vér káliumszintjének csökkenése.

### **Ha mellékhatások jelentkeznek**

→ **Értesítse orvosát vagy gyógyszerészét, ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy gondot okoz, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.**

## **5. HOGYAN KELL A QUIXIDAR-T TÁROLNI?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Nem fagyasztható.
- A Quixidar-t nem kell hűtőszekrényben tárolni.

### **Ne alkalmazza a Quixidar-t:**

- a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után
- ha az oldatban szemcséket vagy elszíneződést észlel
- ha a fecskendő sérülését észleli
- ha kibontott egy fecskendőt, és nem használja fel azonnal.

### **A fecskendők megsemmisítése:**

A gyógyszereket és fecskendőket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. HA TÖBBET AKAR TUDNI A QUIXIDAR-RÓL**

### **Mit tartalmaz a Quixidar**

- A készítmény hatóanyaga 2,5 mg fondaparinux-nátrium 0,5 ml oldatos injekcióban.
- Egyéb összetevő(k): nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, valamint sósav és/vagy nátrium-hidroxid a kémhatás beállításához.

A Quixidar nem tartalmaz állati eredetű terméket.

### **Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Quixidar tiszta és színtelen oldatos injekció. Előretöltött egyszerhasználatos fecskendőben, automatikus biztonsági rendszerrel ellátva kerül forgalomba, amely segíti a használat után a tű által okozott sérülések elkerülését. 2, 7, 10 és 20 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásokban kapható (nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba).

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

#### **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Nagy-Britannia

#### **Gyártó:**

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

### **A betegtájékoztató utolsó engedélyezésének dátuma 2006. november.**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található



A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A biztonsági fecskendő részei

- ① Merev tűvédő
- ② Kupak
- ③ Dugattyú
- ④ Ujjtámasztó gyűrű
- ⑤ Biztonsági henger



### A fecskendő HASZNÁLAT ELŐTT



### A fecskendő HASZNÁLAT UTÁN



## 7ÚTMUTATÓ LÉPÉSRŐL LÉPÉSRE A QUIXIDAR HASZNÁLATÁHOZ

### Használati utasítás

**1. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd törülközővel törölje szárazra.**

**2. Vegye ki a fecskendőt a dobozból, és ellenőrizze, hogy:**

- a lejáratí idő nem telt-e le
- az oldat tiszta és színtelen, és nem tartalmaz szemcséket
- a fecskendő nincs kibontva és nem sérült

**3. Üljön vagy feküdjön le, kényelmes helyzetben.**

Válasszon ki egy helyet a has alsó részén, a köldöktől legalább 5 cm-re (A kép).

**Váltogatva, a hasnak hol a jobb hol a bal oldalába** adja be az injekciót. Így kevesebb kellemetlenséget fog érezni az injekció beadási helyén.

Ha az injekció beadása a has alsó részén nem lehetséges, forduljon felvilágosításért a nővérhez vagy orvosához



A kép

**4. Alkoholos törülkövel tisztítsa meg a beadás helyét.**

**5. Tartsa erősen az egyik kezében a fecskendőt.**

Húzza le a fecskendő dugattyúját védő kupakot (B kép).

Tegye félre a dugattyú kupakját.



B kép

**6. Vegye le a tűvédőt úgy, hogy először megcsavarja, majd egyenesen tartva lehúzza a fecskendőről (C kép).**

Tegye félre a tűvédőt.



**Fontos megjegyzés**

- Az injekció beadása előtt **ne érintse meg a tűt**, és ne hagyja semmilyen felülettel érintkezni.
- Egy kis légbuborék jelenléte a fecskendőben normális jelenség. **Ne próbálja meg eltávolítani ezt a légbuborékot az injekció beadása előtt** – a gyógyszerből valamennyi veszendőbe mehet, ha ezt teszi.

B kép

**7. Finoman csípje redőbe az előzőleg megtisztított bőrfelületet.** Az injekciózás teljes időtartama alatt tartsa a bőrredőt a hüvelyk- és mutatóujja között (D kép).



D kép

**8. Az ujjtámasztó gyűrűnél fogva tartsa határozottan a fecskendőt.**

A tűt teljes hosszúságában, merőlegesen szúrja a bőrredőbe (E kép).



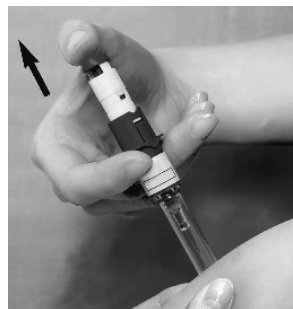
E kép

**9. Fecskendezze be a fecskendő TELJES tartalmát úgy, hogy nyomja be a dugattyút, ameddig csak lehetséges.** Ez a művelet hozza működésbe az automatikus tűvédő rendszert (F kép).



F kép

**10. Engedje fel a dugattyút,** ezáltal a tű a bőrből automatikusan visszahúzódik, majd visszakerül a biztonsági hengerbe, ahol véglegesen zárva marad (G kép).



G kép

**Ne dobja el a használt fecskendőt a háztartási hulladékkal együtt.** Orvosa vagy gyógyszerésze utasítása szerint semmisítse meg.

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

**Quixidar 5 mg/0,4 ml oldatos injekció**  
**Quixidar 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció**  
**Quixidar 10 mg/0,8 ml oldatos injekció**  
Fondaparinux-nátrium

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei látszólag az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Quixidar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Quixidar alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Quixidar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Quixidar-t tárolni?
6. További információk

## 1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A QUIXIDAR, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

**A Quixidar egy olyan gyógyszer, amely segít megakadályozni a vérrögképződést a vérerekben (antitrombotikus készítmény).**

A Quixidar egy szintetikus hatóanyagot, fondaparinux-nátriumot tartalmaz. Ez gátolja az Xa („tizes-A”) alvadási faktor hatását a vérben, és ezáltal megakadályozza a nemkívánatos vérrögök (*trombusok*) keletkezését az erekben.

**A Quixidar-t a láb (mélyvénás trombózis) és/vagy a tüdő (tüdőembólia) vérereiben keletkező vérrögök kezelésére alkalmazzák.**

## 2. TUDNIVALÓK A QUIXIDAR ALKALMAZÁSA ELŐTT

**Ne alkalmazza a Quixidar-t**

- ha **allergiás (túlérzékeny)** a fondaparinux-nátriumra vagy a Quixidar egyéb összetevőjére
- ha **nagyfokú vérzés áll fenn**
- ha **bakteriális eredetű szívgyulladás van**
- ha **súlyos vesekárosodása van.**

→Tájékoztassa orvosát ha úgy gondolja, bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll. Ha így van, **nem szabad a Quixidar-t használnia.**

**A Quixidar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

A Quixidar alkalmazása előtt kezelőorvosának tudnia kell arról,

- ha Önnél fokozott az ellenőrizhetetlen vérzés kockázata, beleértve az alábbi állapotokat:  
**gyomorfekély**

- **vérzési rendellenesség**
  - friss **agyvérzés** (*koponyaűri vérzés*)
  - **nemrégiben végzett** agy-, gerinc- vagy szem-műtét
  - **ha súlyos májbetegsége van**
  - **ha vesebetegsége van**
  - **ha 75 éves vagy annál idősebb**
- Tájékoztassa orvosát ha bármelyik fenti körülmény Önnél is fennáll.

### Gyermekek

A Quixidar-ral nem végeztek vizsgálatokat 17 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél.

### A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármilyen gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett.** Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre is. Néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Quixidar hatását, vagy a Quixidar azokét.

### Terhesség és szoptatás

A Quixidar terhes nőknek nem rendelhető, csak kifejezetten indokolt esetben. A Quixidar-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott. Ha Ön **terhes**, azt gondolja hogy terhes, vagy **szoptat**

→ **mondja el orvosának vagy gyógyszerészének.**

### Fontos információk a Quixidar egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer adagonként kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz, ezért lényegében nátriummentes.

## 3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A QUIXIDAR-T?

A Quixidar-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

| Az Ön testtömege           | A szokásos adag                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 kg alatt van            | 5 mg naponta egyszer                                                                                |
| 50 kg és 100 kg között van | 7,5 mg naponta egyszer                                                                              |
| 100 kg fölött van          | 10 mg naponta egyszer. Ez az adag 7,5 mg-ra csökkenthető, ha Ön mérsékelt vesekárosodásban szenved. |

Az injekciót mindennap körülbelül azonos időpontban kell beadni.

### Hogyan kell beadni a Quixidar-t

- A Quixidar-t bőr alá adott (*szubkután*) injekcióként adják, a has alsó részén képzett bőrredőbe. A fecskendőbe pontosan az Ön számára szükséges adagot töltötték be. Különböző fecskendőben van az 5 mg-os, a 7,5 mg-os és a 10 mg-os adag. **A beadás egyes lépéseit leíró útmutató a túloldalon található.**
- A Quixidar-t **ne** adja izomba.

### Mennyi ideig kell adagolni a Quixidar-t

Tekintettel arra, hogy a Quixidar súlyos állapot kialakulását előzi meg, a Quixidar-kezelést a kezelőorvosa által meghatározott ideig végig folytatnia kell. Ez általában legalább 5 napig fog tartani.

### Ha túl sok Quixidar-t alkalmazott

Minél előbb keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét és kérjen tanácsot, a fokozott a vérzési kockázat lehetősége miatt.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Quixidar-t**

- **Adja be az adagot, amint eszébe jut. Ne adjon be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.**
- **Ha nem biztos benne mit kell tennie, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.**

### **Ha abbahagyja a Quixidar alkalmazását orvosi tanács nélkül**

Ha előbb fejezi be a kezelést, mint ahogyan azt kezelőorvosa elrendelte, esetleg a vérrög kezelése nem lesz megfelelő, és annak is fennálhat a veszélye, hogy a lábában és tüdejében új vérrög alakul ki. **A kezelés leállítása előtt keresse fel orvosát vagy gyógyszerészét.**

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásának módját illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így a Quixidar is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **100** Quixidar-ral kezelt **betegből több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- vérzés (pl. a műtét helyén, meglévő gyomorfekélyből, orrvérzés, bőrbevérzés).

### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100** Quixidar-ral kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- vizenyő (*ödéma*)
- fejfájás
- fájdalom
- émelygés (*hányinger*) vagy *hányás*
- a vörösvértestek számának csökkenése (*vérszegénység*)
- a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának csökkenése
- a máj által termelt egyes vegyületek (*enzimek*) szintjének emelkedése.

### **Ritka mellékhatások**

Ezek **1000** Quixidar-ral kezelt **betegből legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- allergiás reakció
- belső vérzés az agyban, a májban vagy a hasüregben
- bőrkivetés
- szédülés
- fájdalom és duzzanat az injekció beadása helyén
- a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges sejtek a vérben) számának emelkedése
- a nem-fehére eredetű nitrogén szintjének emelkedése a vérben.

### **Ha mellékhatások jelentkeznek**

→ **Értesítse orvosát vagy gyógyszerészét, ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy gondot okoz, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.**

## **5. HOGYAN KELL A QUIXIDAR-T TÁROLNI?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Nem fagyasztható.
- A Quixidar-t nem kell hűtőszekrényben tárolni.



**Ne alkalmazza a Quixidar-t:**

- a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után
- ha az oldatban szemcséket vagy elszíneződést észlel
- ha a fecskendő sérülését észleli
- ha kibontott egy fecskendőt, és nem használja fel azonnal.

**A fecskendők megsemmisítése:**

A gyógyszereket és fecskendőket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

**Mit tartalmaz a Quixidar**

A készítmény hatóanyaga:

- 5 mg fondaparinux-nátrium 0,4 ml oldatos injekcióban
- 7,5 mg fondaparinux-nátrium 0,6 ml oldatos injekcióban
- 10 mg fondaparinux-nátrium 0,8 ml oldatos injekcióban

Egyéb összetevő(k): nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, valamint sósav és/vagy nátrium-hidroxid a kémhatás beállításához.

A Quixidar nem tartalmaz állati eredetű terméket.

**Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Quixidar tiszta és színtelen vagy enyhén sárgás oldatos injekció. Előretöltött egyszerhasználatos fecskendőben, automatikus biztonsági rendszerrel ellátva kerül forgalomba, amely segíti a használat után a tű által okozott sérülések elkerülését.

A készítmény 2, 7, 10 és 20 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásokban kapható (nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba).

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó****Forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Nagy-Britannia

**Gyártó:**

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

**A betegtájékoztató utolsó engedélyezésének dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található

A gyógyszerert érintő minden további felvilágosításért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

**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  
ninfo@gsk.com

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

## A biztonsági fecskendő részei

- ① Merev tűvédő
- ② Kupak
- ③ Dugattyú
- ④ Ujjtámasztó gyűrű
- ⑤ Biztonsági henger



### A fecskendő HASZNÁLAT ELŐTT



### A fecskendő HASZNÁLAT UTÁN



## ÚTMUTATÓ LÉPÉSRŐL LÉPÉSRE A QUIXIDAR HASZNÁLATÁHOZ

### Használati utasítás

**3. Alaposan mossa meg a kezét** szappannal és vízzel, majd törülközővel törölje szárazra.

**4. Vegye ki a fecskendőt a dobozból, és ellenőrizze, hogy:**

- a lejáratí idő nem telt-e le
- az oldat tiszta és színtelen, és nem tartalmaz szemcséket
- a fecskendő nincs kibontva és nem sérült

**3. Üljön vagy feküdjön le, kényelmes helyzetben.**

Válasszon ki egy helyet a has alsó részén, a köldöktől legalább 5 cm-re (A kép).

**Váltogatva, a hasnak hol a jobb hol a bal oldalába** adja be az injekciót. Így kevesebb kellemetlenséget fog érezni az injekció beadási helyén.

Ha az injekció beadása a has alsó részén nem lehetséges, forduljon felvilágosításért a nővérhez vagy orvosához



A kép

**4. Alkoholos törülkövel tisztítsa meg a beadás helyét.**

**5. Tartsa erősen az egyik kezében a fecskendőt.**

Húzza le a fecskendő dugattyúját védő kupakot (B kép).

Tegye félre a dugattyú kupakját.



**6. Vegye le a tűvédőt úgy, hogy először megcsavarja, majd egyenesen tartva lehúzza a fecskendőről (C kép).**

**Tegye félre a tűvédőt.**

**Fontos megjegyzés**

- Az injekció beadása előtt **ne érintse meg a tűt**, és ne hagyja semmilyen felülettel érintkezni.
- Egy kis légbuborék jelenléte a fecskendőben normális jelenség. **Ne próbálja meg eltávolítani ezt a légbuborékot az injekció beadása előtt** - a gyógyszerből valamennyi veszendőbe mehet, ha ezt teszi.

B kép



C kép

**7. Finoman csípje redőbe az előzőleg megtisztított bőrfelületet.** Az injekciózás teljes időtartama alatt tartsa a bőrredőt a hüvelyk- és mutatóujja között (D kép).



D kép

**8. Az ujjtámasztó gyűrűnél fogva tartsa határozottan a fecskendőt.**

A tűt teljes hosszúságában, merőlegesen szúrja a bőrredőbe (E kép).



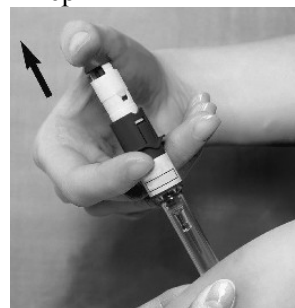
E kép

**9. Fecskendezze be a fecskendő TELJES tartalmát úgy, hogy nyomja be a dugattyút, ameddig csak lehetséges.** Ez a művelet hozza működésbe az automatikus tűvédő rendszert (F kép).



F kép

**10. Engedje fel a dugattyút**, ezáltal a tű a bőrből automatikusan visszahúzódik, majd visszakerül a biztonsági hengerbe, ahol véglegesen zárva marad (G kép).



G kép

**Ne dobja el a használt fecskendőt a háztartási hulladékkal együtt.** Orvosa vagy gyógyszerésze utasítása szerint semmisítse meg.