

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,3 ml) contiene 1,5 mg di fondaparinux sodico.

Eccipienti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, e di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale

La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux dovrebbe essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1)

Categorie particolari di pazienti

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età ≥ 75 anni e/o di peso < 50 kg e/o con insufficienza renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min.

La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale: fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza renale lieve non è richiesta alcuna riduzione del dosaggio (clearance della creatinina > 50 ml/min).

Insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi;
- endocardite batterica acuta;
- grave insufficienza renale caratterizzata da clearance della creatinina < 20 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

Emorragie

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica $< 50.000/\text{mm}^3$), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale

Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesi spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi.

Pazienti anziani

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo

I pazienti con peso corporeo < 50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni. I pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

Insufficienza epatica grave

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con insufficienza epatica grave deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina

Fondaparinux non si lega al fattore piastrinico 4 e non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) tipo II. L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante

Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.

Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario.

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di fondaparinux 2,5 mg è stata valutata su 3.595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni, in 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana, in 1.407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni, e in 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni.

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comuni $\geq 1/10$; comuni: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comuni: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$) e classificate per organo in ordine decrescente di gravità; tali reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico e medico.

Organi/Apparati Classificazione MedDRA	Effetti indesiderati in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori e/o chirurgia addominale	Effetti indesiderati in pazienti di pertinenza medica
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	<i>Rari</i> : infezione della ferita chirurgica	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Comuni</i> : emorragia post-operatoria, anemia <i>Non comuni</i> : sanguinamento (epistassi, gastrointestinale, emottisi, ematuria, ematomi) trombocitopenia, porpora, trombocitemia, anomalie piastriniche, alterazioni della coagulazione	<i>Comuni</i> : sanguinamento (ematomi, ematuria, emottisi, sanguinamento gengivale) <i>Non comuni</i> : anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Rari</i> : reazioni allergiche	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Rari</i> : ipopotassiemia	

<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Rari:</i> ansia, sonnolenza, vertigini, capogiri, cefalea, confusione	
<i>Patologie vascolari</i>	<i>Rari:</i> ipotensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Rari:</i> dispnea, tosse	Non comuni: dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non comuni:</i> nausea, vomito <i>Rari:</i> dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea	
<i>Patologie epatobiliari</i>	<i>Non comuni:</i> aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica <i>Rari:</i> bilirubinemia	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Non comuni:</i> rash, prurito	Non comuni: rash, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non comuni:</i> edema, edema periferico, febbre, secrezione della ferita <i>Rari:</i> dolore toracico, affaticamento, vampate di calore, dolore alle gambe, edema genitale, arrossamenti, sincope	Non comuni: dolore toracico

In altri studi o nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di

protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica.

Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.

Studi clinici

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni: il piano clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8.000 pazienti (frattura dell'anca - 1.711, sostituzione dell'anca - 5.829, chirurgia maggiore del ginocchio - 1.367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico.

In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54%-95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento.

Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina.

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana: in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21 ±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali: in uno studio clinico in doppio cieco, 2.927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il sessantanove per cento dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95%CI) = -25,8% (-49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina.

Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute: In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età ≥ 60 anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci mediante lo spostamento del legame proteico.

Metabolismo

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Escrezione/eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni.

Insufficienza renale - Confrontata con pazienti con funzioni renali normali (clearance della creatinina >80 ml/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave.

Sesso - Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Razza - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Insufficienza epatica - La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata nell'insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico.

Quixidar è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico di colore giallo. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago della siringa preriempita di Quixidar è stato disegnato con un sistema di sicurezza automatico per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/207/005-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita (0,5 ml) contiene 2,5 mg di fondaparinux sodico.

Eccipienti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale

La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato finché non diminuisce il rischio di tromboembolismo venoso, di solito finché il paziente non riprende la deambulazione, almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico. Nella chirurgia dell'anca il trattamento con fondaparinux deve essere prolungato fino a

ulteriori 24 giorni. L'esperienza dimostra che nei pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca il rischio di TEV persiste oltre 9 giorni dopo l'intervento chirurgico. In questi pazienti l'uso di una profilassi prolungata con fondaparinux dovrebbe essere presa in considerazione fino a ulteriori 24 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni (vedere paragrafo 5.1)

Trattamento dell'angina instabile/ infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)

La dose raccomandata di fondaparinux è pari a 2,5 mg al giorno, somministrati per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI), durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica locale, eparina non frazionata (UFH), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal UA/NSTEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse due ore dalla rimozione del catetere.

Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata per endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica non-primaria, durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica locale, eparina non frazionata (UFH), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal STEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse tre ore dalla rimozione del catetere.

Nei pazienti STEMI o UA/NSTEMI che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico, fondaparinux, quando possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti l'intervento e può essere risomministrato 48 ore dopo l'intervento chirurgico.

Categorie particolari di pazienti

Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi a seguito di intervento chirurgico

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, il tempo di somministrazione della prima iniezione di fondaparinux richiede un rigido rispetto nei pazienti di età ≥ 75 anni e/o di peso < 50 kg e/o con insufficienza renale con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min.

La prima somministrazione di fondaparinux deve essere fatta non prima di 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. L'iniezione non deve essere somministrata senza che sia stata stabilita l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

- *Profilassi degli eventi tromboembolici venosi* - Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 20ml/min (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta a 1,5 mg al giorno. Nessuna riduzione del dosaggio è richiesta nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min).
- *Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI* – fondaparinux non deve essere usato in pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio per i pazienti con clearance della creatinina > 20 ml/min.

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici

L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.3)

Modo di somministrazione

- *Somministrazione sottocutanea*
Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.
- *Somministrazione endovenosa (per la prima dose solo in pazienti con STEMI)*
La somministrazione endovenosa deve essere effettuata o attraverso una linea intravenosa già esistente o direttamente utilizzando un piccolo volume (25 o 50 ml) di soluzione salina allo 0,9%. Al fine di evitare eventuali perdite di medicinale, quando si utilizza una siringa preriempita, non deve essere espulsa la bolla d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. La cannula endovenosa deve essere ben lavata con soluzione salina dopo l'iniezione per assicurare che tutto il medicinale venga somministrato. Qualora venga somministrata con una mini-sacca, l'infusione deve essere effettuata nel tempo di 1-2 minuti.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi;
- endocardite batterica acuta;
- grave insufficienza renale caratterizzata da clearance della creatinina < 20 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux non deve essere somministrato per via intramuscolare.

Emorragie

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50.000/mm³), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, le sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Se richiesta, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se la co-somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono in corso di trattamento contemporaneo con altri agenti che aumentano il rischio di emorragia (come gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa o i trombolitici).

PCI e rischio di formazione di trombi nel catetere guida

Nei pazienti con STEMI che sono sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (PCI) primario, non è raccomandato l'uso di fondaparinux prima e durante l'intervento stesso. Analogamente, nei pazienti UA/NSTEMI in pericolo di vita che richiedano una rivascolarizzazione urgente, l'uso di fondaparinux non è raccomandato prima e durante l'intervento di PCI. Questi sono pazienti con angina refrattaria o ricorrente associata a deviazioni dinamiche del tratto ST, insufficienza cardiaca, aritmia a rischio di vita o instabilità emodinamica.

Nei pazienti UA/NSTEMI e STEMI sottoposti ad intervento di PCI non primaria, non è raccomandato l'uso di fondaparinux come unico anticoagulante durante la PCI, e quindi deve essere utilizzata eparina non frazionata (UFH) in accordo con la pratica clinica locale (vedere paragrafo 4.2).

Ci sono dati limitati sull'utilizzo dell'eparina non frazionata (UFH) durante la PCI non primaria in pazienti in trattamento con fondaparinux (vedere paragrafo 5.1). In quei pazienti che sono stati sottoposti a PCI non primaria 6-24 ore dopo l'ultima dose di fondaparinux, la dose mediana di UFH è stata di 8000 UI e l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 2% (2/98). In quei pazienti che sono stati sottoposti a PCI non primaria meno di 6 ore dopo l'ultima dose di fondaparinux, la dose mediana di UFH è stata di 5000 UI e l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 4,1% (2/49).

Gli studi clinici hanno dimostrato un incrementato, seppure basso, rischio di formazione di trombi nel catetere guida, in pazienti trattati con fondaparinux come anticoagulante durante la PCI, in confronto al gruppo di controllo. Le incidenze nella PCI non primaria in pazienti UA/NSTEMI sono state dell'1,0% vs 0,3% (fondaparinux vs enoxaparina) e nella PCI primaria nello STEMI sono state 1,2% vs 0% (fondaparinux vs controllo).

Anestesia spinale/epidurale

Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con l'uso concomitante di fondaparinux e anestesie spinali/epidurali o punture spinali non può essere esclusa la comparsa di ematomi epidurali o spinali che possono dare luogo a paralisi prolungate o permanenti. Il rischio di questi rari eventi può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti o con l'uso concomitante di altri farmaci che agiscono sull'emostasi.

Pazienti anziani

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo

I pazienti con peso corporeo < 50 kg hanno un aumentato rischio di sanguinamento. L'eliminazione di fondaparinux diminuisce con il peso. Fondaparinux deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente dai reni.

- Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) - I pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min hanno un aumentato rischio di sanguinamento e di TEV e devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Ci sono dati clinici limitati a disposizione per i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.
- Trattamento di UA/NSTEMI e STEMI - Per il trattamento di UA/NSTEMI e STEMI sono disponibili solo dati clinici limitati sull'uso di fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera, in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 30 ml/min. Di conseguenza è compito del medico stabilire se il beneficio del trattamento sia maggiore del rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Insufficienza epatica grave

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di fondaparinux. Tuttavia l'uso di fondaparinux in pazienti con insufficienza epatica grave deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina

Fondaparinux non si lega al fattore piastrinico 4 e non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) tipo II. L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux nei pazienti con HIT tipo II non sono state studiate in modo formale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni. Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante

Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.

Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non esistono dati sufficienti provenienti dall'uso di fondaparinux in gravidanza. Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto a donne gravide a meno che non sia strettamente necessario.

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux.

L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di fondaparinux 2,5 mg è stata valutata su

- 3.595 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni,
- 327 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati per 3 settimane successive a una profilassi iniziale di 1 settimana,
- 1.407 pazienti sottoposti a chirurgia addominale trattati fino a 9 giorni,
- 425 pazienti di pertinenza medica a rischio di complicanze tromboemboliche trattati fino a 14 giorni,
- 10.057 pazienti sottoposti a trattamento di UA o ACS NSTEMI,
- 6.036 pazienti sottoposti a trattamento di ACS STEMI.

Per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comuni: $\geq 1/10$; comuni: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comuni: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$) e classificate per organo in ordine decrescente di gravità; tali reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico e medico.

Organi/Apparati Classificazione MeDRA	Effetti indesiderati in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori e/o chirurgia addominale	Effetti indesiderati in pazienti di pertinenza medica
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	<i>Rari</i> : infezione della ferita chirurgica	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Comuni</i> : emorragia post-operatoria, anemia <i>Non comuni</i> : sanguinamento (epistassi, gastrointestinale, emottisi, ematuria, ematomi) trombocitopenia, porpora, trombocitemia, anomalie piastriniche, alterazioni della coagulazione	<i>Comuni</i> : sanguinamento (ematomi, ematuria, emottisi, sanguinamento gengivale) <i>Non comuni</i> : anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Rari</i> : reazioni allergiche	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Rari</i> : ipopotassiemia	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Rari</i> : ansia, sonnolenza, vertigini, capogiri, cefalea, confusione	
<i>Patologie vascolari</i>	<i>Rari</i> : ipotensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Rari</i> : dispnea, tosse	<i>Non comuni</i> : dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non comuni</i> : nausea, vomito <i>Rari</i> : dolore addominale, dispepsia, gastrite, stipsi, diarrea	

<i>Patologie epatobiliari</i>	<i>Non comuni:</i> aumento degli enzimi epatici, alterazione della funzionalità epatica <i>Rari:</i> bilirubinemia	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Non comuni:</i> rash, prurito,	<i>Non comuni:</i> rash, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non comuni:</i> edema, edema periferico, febbre, secrezione della ferita <i>Rari:</i> dolore toracico, affaticamento, vampate di calore, dolore alle gambe, edema genitale, arrossamenti, sincope	<i>Non comuni:</i> dolore toracico

In altri studi o nel corso dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di sanguinamenti intracranici/intracerebrali e retroperitoneali.

Il profilo degli eventi avversi riportato nel programma dell'ACS è consistente con le reazioni avverse identificate per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi.

Il sanguinamento è stato l'evento più comunemente riportato nei pazienti con UA/NSTEMI e STEMI. L'incidenza di sanguinamento maggiore è stata del 2,1% (fondaparinux) vs 4,1% (enoxaparina) fino al giorno 9 compreso nello studio di fase III UA/NSTEMI, e l'incidenza dell'emorragia grave secondo i criteri TIMI modificati è stata dell'1,1% (fondaparinux) vs 1,4% (controllo [UFH/placebo]) fino al giorno 9 compreso nello studio STEMI di fase III.

Nello studio di fase III UA/NSTEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti in trattamento con fondaparinux) sono stati cefalea, dolore toracico e fibrillazione atriale.

Nello studio di fase III condotto in pazienti con STEMI, gli eventi avversi non emorragici più comunemente riportati (in almeno l'1% dei soggetti trattati con fondaparinux) sono stati fibrillazione atriale, febbre, dolore toracico, cefalea, tachicardia ventricolare, vomito, e ipotensione.

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.
Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica.

Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.

Studi clinici

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori trattati fino a 9 giorni: il piano clinico di fondaparinux è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV), cioè trombosi venosa profonda prossimale e distale (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Negli studi clinici controllati di fase II e III sono stati studiati oltre 8.000 pazienti (frattura dell'anca - 1.711, sostituzione dell'anca - 5.829, chirurgia maggiore del ginocchio - 1.367). Fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 6-8 ore dopo l'intervento chirurgico è stato confrontato con enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, o 30 mg due volte al giorno iniziata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico.

In un'analisi aggregata di tali studi, il regime di dose raccomandato di fondaparinux versus enoxaparina è stato associato a una diminuzione significativa (54% - 95% IC, 44%; 63%) nell'incidenza di TEV valutata fino all'11° giorno dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di intervento effettuato. La maggioranza degli eventi "end-point" è stata diagnosticata con una venografia prefissata e risultò composta principalmente da TVP distale, ma anche l'incidenza di TVP prossimale risultò significativamente ridotta. L'incidenza di TEV sintomatico, inclusa EP, non risultò significativamente diversa tra i gruppi di trattamento.

Negli studi versus enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera iniziata 12 ore prima dell'intervento chirurgico, sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 2,8% dei pazienti trattati con fondaparinux alla dose raccomandata in confronto a 2,6% con enoxaparina.

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d'anca trattati fino a 24 giorni successivi a una profilassi iniziale di 1 settimana: in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 737 pazienti sono stati trattati con fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per 7±1 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca. Alla fine di questo periodo, 656 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera o placebo per ulteriori 21 ±2 giorni. Fondaparinux ha dato una riduzione significativa dell'incidenza globale del TEV in confronto a placebo [3 pazienti (1,4%) vs 77 pazienti (35%), rispettivamente]. La maggioranza (70/80) degli episodi di TEV riportati erano casi di TVP asintomatica rilevati flebograficamente. Fondaparinux ha dato anche una riduzione significativa dell'incidenza del TEV sintomatico (TVP e/o EP) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pazienti, rispettivamente] comprese 2 EP fatali riportate nel gruppo placebo. I sanguinamenti gravi, tutti in sede di intervento chirurgico e nessuno fatale, sono stati osservati in 8 pazienti (2,4%) trattati con fondaparinux 2,5 mg in confronto a 2 (0,6%) con placebo.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali: in uno studio clinico in doppio cieco, 2.927 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o dalteparina 5000 UI una volta al giorno, mediante una iniezione pre-operatoria di 2500 UI ed una prima iniezione post-operatoria di 2500 UI, per 7+2 giorni. I siti principali dell'intervento chirurgico sono stati colon-rettali, gastrici, epatici, colecistectomia o altri interventi biliari. Il sessantanove per cento dei pazienti sono stati sottoposti a chirurgia oncologica. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici urologici (esclusi quelli sul rene) o ginecologici, a chirurgia laparoscopica o vascolare non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'incidenza di TEV totali è stata del 4,6% (47/1.027) con fondaparinux, in confronto al 6,1% (62/1.021) con dalteparina: riduzione odd ratio (95% CI) = -25,8% (-49,7%, 9,5%). La differenza nella frequenza di TEV totali tra i gruppi di trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione di TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di dalteparina.

Sanguinamenti gravi sono stati osservati nel 3,4% dei pazienti trattati con fondaparinux e nel 2,4% del gruppo trattato con dalteparina.

Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di complicanze tromboemboliche a causa di una ridotta mobilità nel corso di patologie acute: In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, 839 pazienti sono stati trattati da 6 a 14 giorni con fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno o con placebo. In questo studio sono stati inclusi pazienti di pertinenza medica in fase acuta, con età ≥ 60 anni, per i quali si prevedeva che fossero allettati per almeno quattro giorni, e ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia classe III/IV NYHA e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria. Fondaparinux in confronto a placebo ha ridotto significativamente l'incidenza complessiva di TEV [18 pazienti (5,6%) vs 34 pazienti (10,5%), rispettivamente]. La maggioranza degli eventi sono stati TVP distale asintomatica. Fondaparinux ha anche ridotto significativamente l'incidenza di EP considerata fatale [0 pazienti (0,0%) vs 5 pazienti (1,2%), rispettivamente]. Sanguinamenti gravi sono stati osservati in 1 paziente (0,2%) di ciascun gruppo.

Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)

OASIS 5 è uno studio in doppio cieco, randomizzato, di non-inferiorità, con fondaparinux 2,5 mg somministrato per via sottocutanea una volta al giorno, verso enoxaparina 1 mg/kg per via sottocutanea due volte al giorno, in circa 20.000 pazienti con UA/NSTEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento medico standard per UA/NSTEMI, con il 34% di pazienti sottoposti ad interventi di angioplastica primaria (PCI) ed il 9% sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG). La durata media del trattamento è stata di 5,5 giorni nel gruppo trattato con fondaparinux e di 5,2 giorni nel gruppo trattato con enoxaparina. Quando è stata effettuata una PCI, i pazienti sono stati trattati o con fondaparinux per via endovenosa (pazienti con fondaparinux) oppure con eparina non frazionata (UFH) per via endovenosa in base al peso (pazienti con enoxaparina) come terapia aggiuntiva, in base al momento di somministrazione dell'ultima dose per via sottocutanea e all'uso pianificato di inibitori del fattore GP IIb/IIIa. L'età media dei pazienti era di 67 anni, e circa il 60% dei pazienti aveva almeno 65 anni. Circa il 40% e il 17% dei pazienti aveva una insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 50 ml/min), rispettivamente.

L'endpoint primario era un endpoint composito di morte, infarto del miocardio (MI) ed ischemia refrattaria (RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione. Tra i pazienti del gruppo trattato con fondaparinux, il 5,8% ha avuto un evento entro il giorno 9 in confronto con il 5,7% dei pazienti

trattati con enoxaparina (hazard ratio 1,01; 95% CI= 0,90-1,13, limite di non inferiorità ad una coda valore della $p=0,003$).

Entro il giorno 30, l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata significativamente ridotta dal 3,5% dell'enoaparina al 2,9% di fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% CI= 0,71-0,97, $p=0,02$). Gli effetti sull'incidenza dell'infarto del miocardio e della ischemia refrattaria non erano statisticamente differenti tra i gruppi di trattamento con fondaparinux ed enoxaparina.

Al giorno 9 l'incidenza dei sanguinamenti maggiori nei gruppi fondaparinux ed enoxaparina è stata del 2,1% e 4,1%, rispettivamente (hazard ratio 0,52; 95% CI= 0,44-0,61, $p<0,001$).

I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sui sanguinamenti maggiori erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da insufficienza renale, i pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine o inibitori del fattore GP IIb/IIIa).

Nel sottogruppo di pazienti trattati con fondaparinux o enoxaparina sottoposti a PCI, l'8,8% e l'8,2% dei pazienti rispettivamente, sono deceduti o hanno avuto infarto miocardico/ischemia refrattaria (MI/RI) entro 9 giorni dalla randomizzazione (hazard ratio 1,08; 95% CI= 0,92-1,27). In questo sottogruppo, l'incidenza di sanguinamento maggiore con fondaparinux ed enoxaparina al giorno 9 è stata pari a 2,2% e 5,0%, rispettivamente (hazard ratio 0,43; 95% CI= 0,33-0,57).

Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)

OASIS 6 è uno studio randomizzato in doppio cieco per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno, rispetto alla cura classica (placebo (47%) o UFH (53%)) in circa 12.000 pazienti con STEMI. Tutti i pazienti hanno ricevuto i trattamenti standard per lo STEMI, inclusa la PCI primaria (31%), i trombolitici (45%) oppure nessuna terapia di ripercussione (24%). Tra i pazienti trattati con un trombolitico, l'84% erano trattati con un agente non fibrinolitico-specifico (principalmente con streptochinasi). La durata media del trattamento è stata di 6,2 giorni nel gruppo fondaparinux. L'età media dei pazienti era di 61 anni, e circa il 40% aveva almeno 65 anni. Circa il 40% ed il 14% dei pazienti aveva una insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 50 ml/min), rispettivamente.

L'endpoint primario era un endpoint composito di morte ed infarto del miocardio ricorrente (re-MI) entro 30 giorni dalla randomizzazione. L'incidenza di morte/re-infarto al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'11,1% nel gruppo di controllo al 9,7% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,86; 95% CI= 0,77-0,96; $p=0,008$). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con placebo (e cioè pazienti trattati con agenti non fibrinolitici specifici (77,3%), nessuna ripercussione (22%), agenti fibrinolitici specifici (0,3%), PCI primaria (0,4%)), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 era significativamente ridotta dal 14% con placebo all'11,3% (hazard ratio 0,80; 95% CI= 0,69-0,93; $p=0,003$). Nello strato predefinito che confronta fondaparinux con eparine non frazionate (UFH) (pazienti trattati con PCI primaria (58,5%), agenti fibrinolitici specifici (13%), agenti non fibrinolitici specifici (2,6%) e nessuna ripercussione (25,9%)), gli effetti del fondaparinux e UFH sull'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non erano statisticamente differenti: 8,3% vs 8,7%, rispettivamente (hazard ratio 0,94; 95% CI= 0,79-1,11; $p=0,460$). Tuttavia, in questo strato, nel sottogruppo della popolazione sottoposta a trombolisi o nessuna ripercussione (e cioè pazienti non sottoposti a PCI primaria), l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 14,3% con UFH al 11,5% con fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,64-0,98; $p=0,03$).

Anche l'incidenza di mortalità per tutte le cause al giorno 30 è stata significativamente ridotta dall'8,9% per il gruppo di controllo al 7,8% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,87; 95% CI= 0,77-0,98; $p=0,02$). La differenza in termini di mortalità era statisticamente significativa nello strato 1 (confronto con placebo) ma non nello strato 2 (confronto con UFH). I benefici in termini di mortalità mostrati nel gruppo trattato con fondaparinux venivano mantenuti fino alla fine del follow-up al giorno 180.

In pazienti che erano stati rivascularizzati con un trombolitico, fondaparinux ha significativamente ridotto l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 dal 13,6% per il gruppo di controllo al 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,68- 0,93; p=0,003). Tra i pazienti che inizialmente non sono stati ripperfusi, l'incidenza di morte/re-infarto al miocardio al giorno 30 è stata significativamente ridotta dal 15% del gruppo di controllo al 12,1% nel gruppo trattato con fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI= 0,65- 0,97; p=0,023). In pazienti trattati con PCI primaria, l'incidenza di morte/re-infarto del miocardio al giorno 30 non è stata statisticamente differente tra i due gruppi (6,0% nel gruppo fondaparinux vs 4,8% nel gruppo di controllo; hazard ratio 1,26; 95% CI= 0,96- 1,66).

Entro il giorno 9, l'1,1% dei pazienti trattati con fondaparinux e l'1,4% dei pazienti nel gruppo di controllo ha avuto una emorragia grave. Nei pazienti cui è stato somministrato un trombolitico, l'emorragia grave si è verificata nell'1,3% dei pazienti in terapia con fondaparinux e nel 2,0% dei pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti che inizialmente non sono stati ripperfusi, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,2% nel gruppo fondaparinux vs 1,5% nel gruppo di controllo. Per pazienti che hanno ricevuto PCI primaria, l'incidenza di emorragia grave è stata dell'1,0% nel gruppo fondaparinux vs il 0,4% nel gruppo di controllo.

I risultati e le conclusioni in termini di efficacia sull'emorragia grave erano coerenti tra i sottogruppi specificati ovvero i pazienti anziani, i pazienti affetti da insufficienza renale, pazienti in terapia concomitante con altri antiaggreganti piastrinici (aspirina, tienopiridine).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera per via sottocutanea lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a ATIII, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci mediante lo spostamento del legame proteico.

Metabolismo

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Escrezione/eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età >75 anni sottoposti a intervento chirurgico, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età <65 anni.

Insufficienza renale - Confrontata con pazienti con funzioni renali normali (clearance della creatinina >80 ml/min), la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave.

Sesso Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Razza -Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Peso corporeo- La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Insufficienza epatica - La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata nell'insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda effetti di tossicità sulla riproduzione a causa dell'esposizione limitata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Qualora il fondaparinux sodico sia aggiunto in una mini-sacca di soluzione salina allo 0,9% esso deve essere idealmente infuso immediatamente, anche se può essere mantenuto a temperatura ambiente per un periodo di tempo fino alle 24 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago 27 gauge x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero bromobutilico o clorobutilico.

Quixidar è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico di colore blu. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica. La somministrazione endovenosa deve essere fatta o attraverso una via endovenosa già esistente oppure usando un piccolo volume (25 o 50 ml) allo 0,9 % di soluzione salina in mini-sacca.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per particelle e colorazione anomale.

Le istruzioni relative all'autosomministrazione dell'iniezione sottocutanea sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago della siringa preriempita di Quixidar è stato disegnato con un sistema di sicurezza automatico per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/207/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 5 mg di fondaparinux sodico in 0,4 ml di soluzione iniettabile

Eccipienti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta, eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50 , ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti anziani - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥ 75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (> 100 kg) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi;
- endocardite batterica acuta;
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

Emorragie

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50.000/mm³), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (< 3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale

Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

Pazienti anziani

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5%, rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6% e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4%, rispettivamente. fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo

L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo < 50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg. (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)

Insufficienza renale

Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento di TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28), rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso dei trial clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica grave

L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina

Fondaparinux non si lega al fattore piastrinico 4 e non provoca reazioni crociate con il siero di pazienti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (HIT) tipo II. L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux non sono state formalmente studiate nei pazienti con HIT tipo II.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati con fondaparinux per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$) e classificate per organo in ordine decrescente di gravità.

Organi/Apparati Classificazione MedDRA	Effetti indesiderati in pazienti trattati per TVP ⁽¹⁾
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Comuni:</i> sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi) <i>Non comuni:</i> anemia, trombocitopenia <i>Rari:</i> altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Rari:</i> reazioni allergiche
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Rari:</i> aumento dell'azoto non proteico ⁽²⁾
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non comuni:</i> cefalea <i>Rari:</i> capogiri
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non comuni:</i> nausea, vomito
<i>Patologie epatobiliari</i>	<i>Non comuni:</i> alterazione della funzionalità epatica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Rari:</i> rash eritematoso
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non comuni:</i> dolore, edema <i>Rari:</i> reazione al sito di iniezione

- (1) Reazioni avverse isolate non sono state considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.
- (2) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc....

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.

Non sono vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.

Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza, in misura clinicamente rilevante, i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.

Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4.874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in

media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

Trattamento dell'Embolia Polmonare

Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{\max} media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{\max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{\max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{\max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{\max} (h) - 2,8 (18%) e C_{\min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{\max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/l).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci mediante lo spostamento del legame proteico.

Metabolismo

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Escrezione/eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Insufficienza renale - Confrontata con pazienti con funzioni renali normali (clearance della creatinina > 80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Sesso - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Razza - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Insufficienza epatica - La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata nell'insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Quixidar 5 mg/0,4 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico di colore arancio. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago della siringa preriempita di Quixidar è stato disegnato con un sistema di sicurezza automatico per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 7,5 mg di fondaparinux sodico in 0,6 ml di soluzione iniettabile

Eccipienti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50 , ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti anziani - Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥ 75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale - Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (> 100 kg.) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica - Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici - L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi;
- endocardite batterica acuta;
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

Emorragie

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50 000/mm³), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri coagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (< 3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale

Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

Pazienti anziani

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo

L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo <50 kg, è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Insufficienza renale

Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0%, (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2) Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg.) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml-min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2)

Insufficienza epatica grave

L'uso di fondaparinux dovrebbe essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina

Fondaparinux non si lega al fattore piastrinico 4 e non provoca reazioni crociate con il siero di pazienti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (HIT) tipo II. L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux non sono state formalmente studiate nei pazienti con HIT tipo II.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione,

fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2.517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$) e classificate per organo in ordine decrescente di gravità.

Organi/Apparati Classificazione MedDRA	Effetti indesiderati in pazienti trattati per TVP⁽¹⁾
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Comuni:</i> sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi) <i>Non comuni:</i> anemia, trombocitopenia <i>Rari:</i> altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Rari:</i> reazioni allergiche
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Rari:</i> aumento dell'azoto non proteico ⁽²⁾
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non comuni:</i> cefalea <i>Rari:</i> capogiri
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non comuni:</i> nausea, vomito
<i>Patologie epatobiliari</i>	<i>Non comuni:</i> alterazione della funzionalità epatica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Rari:</i> rash eritematoso
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non comuni:</i> dolore, edema <i>Rari:</i> reazione al sito di iniezione

(1) Eventi avversi isolati non sono stati considerati, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.

(2) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc....

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.

Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.

Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento, fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.

Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4,874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2 192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di

TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

Trattamento dell'Embolia Polmonare

Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatiche. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o trombolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo \geq 50 kg, \leq 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2.184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono appropriati per questo uso). Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo \geq 50 kg, \leq 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime

posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min} (mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/l), e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/l).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci mediante lo spostamento del legame proteico.

Metabolismo

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Escrezione/eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Insufficienza renale - Confrontata con pazienti con funzioni renali normali (clearance della creatinina >80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Sesso - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Razza - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza

della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Insufficienza epatica - La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata nell'insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico di colore rosso magenta. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago della siringa preriempita di Quixidar è stato disegnato con un sistema di sicurezza automatico per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di fondaparinux sodico in 0,8 ml di soluzione iniettabile

Eccipienti: contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido trasparente e incolore o giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50 , ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg.

Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.

Categorie particolari di pazienti

Pazienti anziani Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti di età ≥ 75 anni fondaparinux deve essere usato con cautela, in quanto la funzione renale diminuisce con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (vedere paragrafo 4.4).

Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia un elevato peso corporeo (> 100 kg.) che un'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). In questa sottopopolazione, dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose giornaliera fino al 7,5 mg, sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.4).

Fondaparinux non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, fondaparinux deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Fondaparinux è da somministrarsi tramite iniezione sottocutanea profonda, con il paziente in posizione supina. Il sito di iniezione si deve alternare tra il lato sinistro e destro anterolaterale e tra il lato sinistro e destro posterolaterale della parete addominale. Per evitare la perdita di medicinale quando si usa la siringa preriempita non espellere le bolle d'aria dalla siringa prima dell'iniezione. L'intera lunghezza dell'ago deve essere inserita perpendicolarmente in una plica cutanea tenuta tra pollice e indice; la plica cutanea deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Per ulteriori istruzioni sull'impiego e lo smaltimento vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo fondaparinux o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- sanguinamenti in atto, clinicamente significativi;
- endocardite batterica acuta;
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fondaparinux è destinato solo all'uso sottocutaneo. Da non somministrare per via intramuscolare.

L'esperienza del trattamento con fondaparinux di pazienti emodinamicamente instabili è limitata e non c'è alcuna esperienza nei pazienti che richiedono trombolisi, embolectomia o inserimento di filtri cavali.

Emorragie

Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno un aumentato rischio di emorragie, come quelli con disturbi emorragici congeniti o acquisiti (per esempio conta piastrinica < 50.000/mm³), patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva ed emorragia intracranica recente o poco dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica e in gruppi di pazienti speciali come indicato di seguito.

Come per altri anticoagulanti, fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti che sono stati sottoposti a recente intervento chirurgico (<3 giorni) e soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.

Sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia non devono essere somministrate in concomitanza a fondaparinux. Tali sostanze comprendono desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina, eparinoidi o Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). Durante il trattamento del TEV, una terapia concomitante con antagonisti della vitamina K deve essere somministrata secondo le indicazioni del paragrafo 4.5. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel) e FANS devono essere usati con cautela. Se una loro contemporanea somministrazione è essenziale, è necessario uno stretto monitoraggio.

Anestesia spinale/epidurale

Nei pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV, anziché per la profilassi, non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico.

Pazienti anziani

La popolazione anziana ha un aumentato rischio di sanguinamento. Dato che la funzione renale generalmente diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono mostrare una ridotta eliminazione e una aumentata esposizione a fondaparinux (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza di emorragia nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP e di età < 65 anni, 65-75 e > 75 anni è stata del 3,0%, 4,5% e 6,5% rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,5%, 3,6%, e 8,3% rispettivamente, mentre le incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di ENF per il trattamento dell'EP sono state del 5,5%, 6,6% e 7,4% rispettivamente. Fondaparinux deve essere usato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Basso peso corporeo

L'esperienza clinica in pazienti con peso corporeo < 50 kg è limitata. In questi pazienti fondaparinux deve essere usato con cautela alla dose giornaliera di 5 mg (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Insufficienza renale

Il rischio di emorragia aumenta con l'aumentare dell'insufficienza renale. E' noto che fondaparinux viene escreto principalmente per via renale. L'incidenza di emorragie nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il trattamento della TVP o EP con funzione renale normale, lieve insufficienza renale, moderata insufficienza renale e grave insufficienza renale sono state del 3,0%, (34/1132) 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) e 14,5% (8/55) rispettivamente. Le corrispondenti incidenze nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di enoxaparina per il trattamento della TVP sono state del 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) e 11,1% (2/18) rispettivamente, e nei pazienti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati di eparina non frazionata per il trattamento dell'EP sono state del 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) e 10,7% (3/28) rispettivamente. Fondaparinux è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30ml/min) e deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). La durata del trattamento non deve superare quella studiata nel corso degli studi clinici (in media 7 giorni) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2) Non c'è esperienza in sottopopolazioni di pazienti che abbiano sia elevato peso corporeo (> 100 kg.) che insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml-min). Fondaparinux deve essere usato con attenzione in questi pazienti. Dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, una riduzione della dose giornaliera fino a 7,5 mg può essere presa in considerazione sulla base di modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica grave

L'uso di fondaparinux deve essere considerato con cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto alla carenza dei fattori della coagulazione nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con trombocitopenia indotta da eparina

Fondaparinux non si lega al fattore piastrinico 4 e non provoca reazioni crociate con il siero di pazienti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (HIT) tipo II. L'efficacia e la sicurezza di fondaparinux non sono state formalmente studiate nei pazienti con HIT tipo II.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici effettuati con fondaparinux, gli anticoagulanti orali (warfarin) non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux; alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione fondaparinux non ha influenzato il monitoraggio (INR) dell'attività anticoagulante di warfarin.

Inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e la digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. Alla dose di 10 mg utilizzata negli studi di interazione,

fondaparinux non ha influenzato il tempo di sanguinamento durante il trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se fondaparinux venga escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con fondaparinux. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di fondaparinux è stata valutata in 2,517 pazienti trattati per tromboembolismo venoso e trattati per una media di 7 giorni. Le reazioni avverse più comuni sono state le complicanze emorragiche (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come almeno possibilmente correlate con fondaparinux sono presentate all'interno di ciascun gruppo di frequenza (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$) e classificate per organo in ordine decrescente di gravità.

Organi/Apparati Classificazione MedDRA	Effetti indesiderati in pazienti trattati per TVP⁽¹⁾
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Comuni:</i> sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi) <i>Non comuni:</i> anemia, trombocitopenia <i>Rari:</i> altri sanguinamenti (epatico, retroperitoneale, intracranico/intracerebrale), trombocitemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Rari:</i> reazioni allergiche
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Rari:</i> aumento dell'azoto non proteico ⁽²⁾
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non comuni:</i> cefalea <i>Rari:</i> capogiri
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Non comuni:</i> nausea, vomito
<i>Patologie epatobiliari</i>	<i>Non comuni:</i> alterazione della funzionalità epatica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Rari:</i> rash eritematoso
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non comuni:</i> dolore, edema <i>Rari:</i> reazione al sito di iniezione

(1) Reazioni avverse isolate non sono stati considerate, a meno che non fossero clinicamente rilevanti.

(2) Con azoto non proteico si intende urea, acido urico, aminoacidi, ecc....

4.9 Sovradosaggio

Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento.

Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.

Il sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici.

Codice ATC: B01AX05.

Effetti farmacodinamici

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (antitrombina). Tramite il legame selettivo con antitrombina, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite antitrombina. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alle dosi usate per il trattamento fondaparinux non influenza in misura clinicamente rilevante i test di routine della coagulazione quali il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. A dosi più alte possono verificarsi moderati cambiamenti dell'aPTT. Alla dose di 10 mg usata negli studi di interazione, fondaparinux non ha influenzato significativamente l'attività anticoagulante (INR) di warfarin.

Fondaparinux non reagisce in modo crociato con il siero di pazienti con trombocitopenia indotta da eparina.

Studi clinici

Il programma clinico di fondaparinux nel trattamento del tromboembolismo venoso è stato disegnato per dimostrare l'efficacia di fondaparinux nel trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Più di 4,874 pazienti sono stati studiati in studi clinici controllati di Fase II e III.

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti con diagnosi confermata di TVP acuta sintomatica, fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con enoxaparina sodica 1 mg/kg s.c. due volte al giorno. Sono stati trattati 2.192 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 26 giorni (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia con un antagonista della vitamina K che di solito veniva iniziato entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2-3. L'obiettivo primario di efficacia composito era la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore a enoxaparina (incidenza di TEV del 3,9% e 4,1%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,1% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,2% con enoxaparina.

Trattamento dell'Embolia Polmonare

Uno studio clinico randomizzato in aperto è stato condotto in pazienti con EP acuta sintomatica. La diagnosi era stata confermata da test strumentali (scintigrafia polmonare, angiografia polmonare o TAC spirale). I pazienti che richiedevano trombolisi o embolectomia o filtri cavali sono stati esclusi. I pazienti randomizzati potevano essere pretrattati con ENF durante la fase di screening ma i pazienti trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per più di 24 ore o con ipertensione non controllata sono stati esclusi., fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno è stato confrontato con eparina non frazionata e.v. in bolo (5.000 UI) seguito da infusione e.v. continua aggiustata per mantenere 1,5 – 2,5 volte il valore controllato di aPTT. Sono stati trattati 2,184 pazienti in totale; in entrambi i gruppi i pazienti sono stati trattati per almeno 5 giorni e fino a 22 (in media 7 giorni). Entrambi i gruppi di trattamento hanno ricevuto una terapia a base di antagonisti della vitamina K generalmente iniziata entro 72 ore dalla prima somministrazione del farmaco in studio e continuata per 90 ± 7 giorni, con aggiustamenti regolari della dose per raggiungere valori di INR di 2–3. L'obiettivo primario di efficacia composito è stato la recidiva sintomatica confermata di TEV non fatale e TEV fatale riferita fino al giorno 97. Il trattamento con fondaparinux ha dimostrato di non essere inferiore all'eparina non frazionata (incidenza di TEV del 3,8% e 5,0%, rispettivamente).

Sanguinamenti gravi nel corso del periodo iniziale di trattamento sono stati osservati nell'1,3% dei pazienti con fondaparinux, rispetto all'1,1% con eparina non frazionata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fondaparinux sodico è ricavata dalle concentrazioni plasmatiche di fondaparinux quantificate attraverso l'attività anti fattore Xa. Soltanto il fondaparinux può essere usato per calibrare i saggi anti-Xa (gli standard internazionali di eparina o EBPM non sono stati appropriati per questo uso. Come risultato, la concentrazione di fondaparinux si esprime in milligrammi (mg).

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, fondaparinux viene completamente e rapidamente assorbito (biodisponibilità assoluta del 100%). In seguito a una singola iniezione sottocutanea di fondaparinux 2,5 mg a soggetti giovani sani, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max} media = 0,34 mg/l) si ottiene 2 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche pari alla metà dei valori medi di C_{max} vengono raggiunte 25 minuti dopo la somministrazione.

Nei soggetti anziani sani la farmacocinetica di fondaparinux è lineare in un range di dosi da 2 a 8 mg per via sottocutanea. Dopo una dose singola giornaliera lo steady state dei livelli plasmatici si ottiene da 3 a 4 giorni dopo, con un aumento di C_{max} e AUC di 1,3 volte.

La media (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca che hanno ricevuto fondaparinux 2,5 mg una volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 0,39 (31%), T_{max} (h) - 2,8 (18%) e C_{min} (mg/l) - 0,14 (56%). Nei pazienti con frattura dell'anca, associata all'età avanzata, le concentrazioni plasmatiche di fondaparinux allo steady state sono: C_{max} (mg/l) - 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) - 0,19 (58%).

Nel trattamento della TVP e EP nei pazienti cui era stato somministrato fondaparinux alle dosi di 5 mg (peso corporeo < 50 kg), 7,5 mg (peso corporeo ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) o 10 mg (peso corporeo > 100 kg) s.c. una volta al giorno, le dosi aggiustate in base al peso hanno fornito un'esposizione confrontabile tra tutte le categorie di peso corporeo. Le medie (CV%) dei parametri stimati di fondaparinux allo steady state in pazienti con TEV che hanno ricevuto fondaparinux al regime posologico proposto di 1 volta al giorno sono: C_{max} (mg/l) - 1,41 (23%), T_{max} (h) - 2,4 (8%) e C_{min}

(mg/l) - 0,52 (45%). Il 5° e il 95° percentile associati sono, rispettivamente, 0,97 e 1,92 per C_{max} (mg/l) e 0,24 e 0,95 per C_{min} (mg/l).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di fondaparinux è limitato (7 - 11 litri). *In vitro*, fondaparinux è altamente e specificamente legato alla proteina antitrombina con un legame dose-dipendente dalla concentrazione plasmatica (da 98,6% a 97,0% in un intervallo di concentrazioni da 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux non si lega significativamente ad altre proteine plasmatiche, compreso il fattore piastrinico 4 (PF4).

Dato che fondaparinux non si lega significativamente alle proteine del plasma salvo che a antitrombina, non è attesa nessuna interazione con altri farmaci mediante lo spostamento del legame proteico.

Metabolismo

Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.

Fondaparinux non inibisce *in vitro* il sistema CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4). Pertanto non si ritiene che fondaparinux interagisca *in vivo* con altri farmaci tramite l'inibizione del metabolismo mediato da CYP.

Escrezione/eliminazione

L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 17 ore nei soggetti sani giovani e di circa 21 ore nei soggetti sani anziani. Fondaparinux è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato.

Categorie particolari di pazienti:

Pazienti pediatrici - Fondaparinux non è stato studiato in questa classe di pazienti.

Pazienti anziani - La funzione renale può diminuire con l'età e pertanto la capacità di eliminazione di fondaparinux può essere ridotta nell'anziano. In pazienti di età > 75 anni sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica stimata è risultata da 1,2 a 1,4 volte più bassa rispetto ai pazienti con età < 65 anni. . Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Insufficienza renale - Confrontata con pazienti con funzioni renali normali (clearance della creatinina > 80 ml/min) sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto fondaparinux 2,5 mg 1 volta al giorno, la clearance plasmatica è da 1,2 a 1,4 volte più bassa nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) e in media 2 volte più bassa in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance plasmatica è approssimativamente 5 volte più bassa rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I relativi valori terminali di emivita sono stati 29 h nei pazienti con insufficienza renale moderata e 72 h in quelli con insufficienza renale grave. Un modello simile è stato osservato nei pazienti trattati per TVP e EP.

Peso corporeo - La clearance plasmatica di fondaparinux aumenta con il peso corporeo (9% di aumento ogni 10 kg).

Sesso - Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i sessi dopo aggiustamento in base al peso corporeo.

Razza - Le differenze farmacocinetiche dovute alla razza non sono state studiate in maniera prospettica. Tuttavia, studi effettuati su soggetti sani asiatici (giapponesi) non hanno rivelato un profilo farmacocinetico diverso in confronto ai soggetti sani caucasici. Similmente, nessuna differenza della clearance plasmatica è stata osservata tra pazienti neri e caucasici sottoposti a interventi ortopedici.

Insufficienza epatica - La farmacocinetica di fondaparinux non è stata studiata nell'insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, e genotossicità. Gli studi per dosi ripetute e tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi ma non hanno fornito adeguata documentazione sui margini di sicurezza a causa della limitata esposizione nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro tipo I (1 ml) munito di un ago calibro 27 x 12,7 mm e sono bloccate da un sistema di bloccaggio del pistone in elastomero clorobutilico.

Quixidar 10 mg/0,8 ml è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico di colore viola. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

L'iniezione sottocutanea viene somministrata come con una siringa classica.

Le soluzioni parenterali devono essere esaminate visivamente prima della somministrazione per controllare l'eventuale presenza di particolato e decolorazione.

Le istruzioni per l'autosomministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Il sistema di protezione dell'ago della siringa preriempita di Quixidar è stato disegnato con un sistema di sicurezza automatico per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. Questo medicinale è soltanto per uso singolo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 marzo 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione di Giugno 2006 al Modulo 1.8.1. della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, sia operativo e funzionante prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a condurre gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza così come dettagliato nel Piano di Farmacovigilanza, e concordato nella versione 1.2 del Risk Management Plan (RMP) presentato nel modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento dell'RMP concordato con il CHMP.

In accordo con la Guideline del CHMP sul Risk Management System per i medicinali per uso umano, l'aggiornamento dell'RMP deve essere presentato contemporaneamente al successivo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

Inoltre, deve essere depositato un RMP aggiornato:

- quando si riceva una nuova informazione che può avere un impatto sulle attuali Specifiche di sicurezza, Piano di Farmacovigilanza o attività di minimizzazione del rischio
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante risultato (in termini di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile
Fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,3 ml) contiene 1,5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
Fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,5 ml) contiene 2,5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC/IV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Medicina è non più autorizzata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile
Fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,4 ml) contiene 5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Peso corporeo inferiore a 50 kg

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
SCATOLA ESTERNA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile
Fondaparinux sodico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO
ATTIVO**

Una siringa preriempita (0,6 ml) contiene 7,5 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Peso corporeo 50 - 100 kg

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quixidar 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile
Fondaparinux sodico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Una siringa preriempita (0,8 ml) contiene 10 mg di fondaparinux sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, 2 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 7 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico
Soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite con un sistema di sicurezza automatico

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Peso corporeo superiore a 100 kg

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Quixidar 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile
fondaparinux Na

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluzione iniettabile Fondaparinux sodico

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sembrano essere uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. **Che cos'è Quixidar e a che cosa serve**
2. **Prima di usare Quixidar**
3. **Come usare Quixidar**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Quixidar**
6. **Altre informazioni**

1. CHE COS'È QUIXIDAR E A CHE COSA SERVE

Quixidar è un farmaco che aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (*agente antitrombotico*).

Quixidar contiene una sostanza sintetica chiamata fondaparinux sodico. Essa agisce inibendo l'attività del fattore della coagulazione Xa ("dieci-A") nel sangue, prevenendo in tal modo la formazione di coaguli di sangue (*trombosi*) nei vasi sanguigni.

Quixidar è usato per:

- prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe o dei polmoni dopo chirurgia ortopedica (come ad esempio interventi all'anca o al ginocchio) o dopo chirurgia addominale;
- prevenire la formazione di coaguli di sangue durante e subito dopo un periodo di mobilità limitata a causa di una malattia acuta.

2. PRIMA DI USARE QUIXIDAR

Non usi Quixidar:

- se è **allergico** (*ipersensibile*) al fondaparinux sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti di Quixidar;
- se lei ha **abbondanti perdite di sangue** ;
- se ha un'**infezione batterica al cuore**;
- se lei ha una **malattia renale molto grave**.

Informi il medico se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare. In tal caso, **non** deve usare Quixidar.

Faccia particolare attenzione con Quixidar:

Prima che lei assuma Quixidar, il medico ha bisogno di sapere:

- se lei è a **rischio di sanguinamenti incontrollati** (*emorragie*) che includano:
 - **ulcera gastrica**

- **malattie emorragiche**
- **emorragie cerebrali recenti** (*sanguinamenti intracranici*)
- **interventi chirurgici recenti** al cervello, alla colonna vertebrale oppure agli occhi
- **se lei ha una grave malattia al fegato**
- **se lei ha una malattia ai reni**
- **se lei ha 75 anni o più**
- **se lei pesa meno di 50 kg.**

Informi il medico se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare.

Bambini

L'uso di Quixidar non è stato sperimentato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 17 anni.

Uso di Quixidar con altri medicinali

Consulti il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altre medicine. Ciò include anche quelle acquistate senza una prescrizione. Alcuni altri medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Quixidar oppure possono essere influenzati da Quixidar.

Gravidanza e allattamento

Quixidar non deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza se non espressamente necessario.

Durante l'assunzione di Quixidar non è raccomandabile l'allattamento al seno. Se è **in stato di gravidanza**, o sospetta di esserlo, o se sta **allattando al seno**, **informi il medico o il farmacista**.

Importanti informazioni su alcuni eccipienti di Quixidar

Ciascuna dose di questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

3. COME USARE QUIXIDAR

Usi sempre Quixidar seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose abituale è 2,5 mg una volta al giorno, da iniettarsi ogni giorno circa alla stessa ora.

Se ha una malattia renale, la dose può essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno.

Come viene somministrato Quixidar

- Quixidar va somministrato con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) in una plica cutanea nell'area addominale inferiore. Le siringhe sono preriempite con l'esatta dose necessaria. Le siringhe per il dosaggio da 2,5 mg e da 1,5 mg sono diverse. Per le "Istruzioni per l'uso" punto per punto vedere retro del foglio.
- **Non** inietti Quixidar nel muscolo.

Per quanto tempo deve essere assunto Quixidar

Deve continuare il trattamento con Quixidar per tutto il tempo prescritto dal medico, poiché Quixidar previene lo sviluppo di malattie gravi.

Se inietta una dose eccessiva di Quixidar Contatti il medico o il farmacista al più presto per avere un parere, in quanto ciò comporta un aumento del rischio di emorragie.

Se dimentica di prendere Quixidar

- **Si somministri la dose non appena se ne ricorda.** Non inietti una dose doppia per compensare la dose dimenticata.
- **Se non è sicuro di cosa deve fare**, consulti il medico o il farmacista.

Non smetta di usare Quixidar senza parere medico

Se interrompe il trattamento prima di quando prescritto dal medico, lei è a rischio di sviluppare un coagulo di sangue in una vena delle gambe o nei polmoni. **Contatti il medico o il farmacista prima di interrompere il trattamento.**

Se ha qualsiasi dubbio Quixidarsu come usare questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Quixidar può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **più di una persona su 100** trattate con Quixidar:

- **sanguinamento** (per esempio nel sito dell'operazione, di una preesistente ulcera dello stomaco, dal naso, dalle gengive),
- **anemia** (una riduzione del numero dei globuli rossi).

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino ad una persona su 100** trattate con Quixidar:

- lividi o gonfiore (*edema*)
- nausea o vomito
- dolore al torace
- mancanza di respiro
- arrossamenti o prurito
- trasudamento di liquidi dalla ferita di un intervento chirurgico
- febbre
- riduzione o aumento del numero delle piastrine (cellule del sangue necessarie per la coagulazione)
- aumento di alcune sostanze (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare **fino a una persona su 1.000** trattate con Quixidar:

- reazioni allergiche,
- sanguinamento interno cerebrale o addominale
- ansia o confusione
- cefalea
- svenimenti o capogiri, pressione sanguigna bassa
- sonnolenza o stanchezza
- vampate di calore
- tosse
- dolore alle gambe o dolore allo stomaco
- diarrea o stipsi
- cattiva digestione
- infezione delle ferite
- aumento della bilirubina (sostanza prodotta dal fegato) nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue.

Se ha un evento indesiderato

Informi il medico o il farmacista se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o diventa preoccupante, oppure se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE QUIXIDAR

- Tenere Quixidar fuori della portata e della vista dei bambini.
- Non congelare.
- Quixidar non deve essere conservato in frigorifero.

Non usi Quixidar:

- dopo la scadenza che è impressa sull'etichetta e sull'astuccio
- se nota la presenza nella soluzione di particelle, o se la soluzione ha un colore anomalo
- se nota che la siringa è danneggiata
- se ha aperto una siringa e non la usa immediatamente.

Smaltimento delle siringhe:

I medicinali e le siringhe **non** devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Quixidar

- Il principio attivo è 1,5 mg di fondaparinux sodico in 0,3 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, e acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

Quixidar non contiene alcun prodotto di origine animale.

Descrizione dell'aspetto di Quixidar e contenuto della confezione

Quixidar è una soluzione iniettabile chiara ed incolore. E' fornito di una siringa pre-riempita, mono-uso, completa di un sistema di protezione che è stato disegnato per proteggere dalle punture accidentali da ago dopo l'uso. E' disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe pre-riempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Regno Unito.

Produttore:

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Per ulteriori informazioni su Quixidar, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

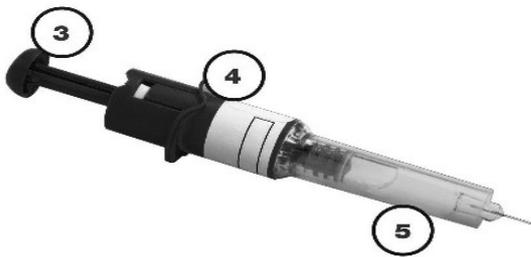
Medicinale non più autorizzato

Le diverse parti della siringa di sicurezza sono:

- ① Copriago rigido
- ② Cappuccio
- ③ Pistone
- ④ Impugnatura
- ⑤ Manicotto di sicurezza



Siringa PRIMA DELL'USO



Siringa DOPO L'USO



GUIDA ALL'USO DI QUIXIDAR PUNTO PER PUNTO

Istruzioni per l'uso

1. Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone e poi le asciughi con una salvietta.

2. Estragga la siringa dall'astuccio e controlli che:

- la data di scadenza non sia trascorsa
- la soluzione sia chiara ed incolore e non contenga particelle
- la siringa non sia stata aperta o danneggiata

3. Si metta seduto o sdraiato in posizione comoda.

Scelga un punto nell'area addominale inferiore, ad almeno 5 cm al di sotto dell'ombelico (figura A).

Alterni il lato sinistro e destro dell'area addominale inferiore ad ogni iniezione. Questo aiuterà a ridurre il disagio nel sito d'iniezione.

Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiera o il medico per un consiglio.



Figura A

4. Pulisca il punto dove fare l'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.

5. Tenga saldamente in mano il corpo della siringa.

Rimuova, tirandolo, il cappuccio che protegge il pistone (figura B). Elimini il cappuccio del pistone.

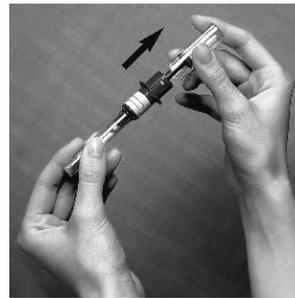


Figura B

6. Rimuova il copriago, prima ruotandolo e poi tirandolo via dritto dal corpo della siringa (figura C).

Elimini il copriago.

Nota importante

- **Non tocchi l'ago** e faccia in modo che non venga in contatto con altre superfici prima dell'iniezione.
- La presenza di una piccola bolla di aria nella siringa è normale. **Non cerchi di rimuovere le piccole bolle d'aria prima di eseguire l'iniezione** per essere sicuro di non perdere prodotto.



Figura C

7. Pizzichi leggermente la zona di cute disinfettata per formare una plica. Trattenga la plica tra pollice e indice durante tutta l'iniezione (figura D).

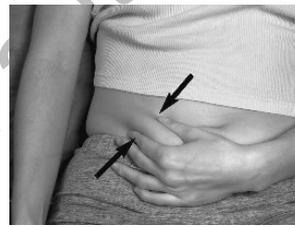


Figura D

8. Tenga saldamente la siringa tra le dita.

Inserisca perpendicolarmente (con un angolo di 90°) nella plica cutanea tutta la lunghezza dell'ago (figura E).



Figura E

9. Inietti TUTTO il contenuto della siringa spingendo il pistone verso il basso fino a fine corsa. Questo attiverà il sistema automatico di protezione dell'ago (figura F).



Figura F

10. Rilasci il pistone e l'ago si ritirerà automaticamente dalla cute nel manicotto di sicurezza dove rimarrà chiuso definitivamente (figura G).

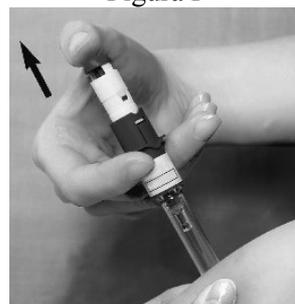


Figura G

Non gettare la siringa usata nei rifiuti domestici. Elimini la siringa usata seguendo le istruzioni fornite dal medico o dal farmacista.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile

Fondaparinux sodico

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sembrano essere uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Quixidar e a che cosa serve
2. Prima di usare Quixidar
3. Come usare Quixidar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Quixidar
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È QUIXIDAR E A CHE COSA SERVE

Quixidar è un farmaco che aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (agente antitrombotico).

Quixidar contiene una sostanza sintetica chiamata fondaparinux sodico. Essa agisce inibendo l'attività del fattore della coagulazione Xa ("dieci-A") nel sangue, prevenendo in tal modo la formazione di coaguli di sangue (*trombosi*) nei vasi sanguigni.

Quixidar è usato per:

- prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe o dei polmoni dopo chirurgia ortopedica (come interventi all'anca o al ginocchio) o dopo chirurgia addominale;
- prevenire la formazione di coaguli di sangue durante e subito dopo un periodo di mobilità limitata a causa di una malattia acuta;
- il trattamento di alcune tipologie di attacco cardiaco o angina grave (dolore provocato dal restringimento delle arterie del cuore).

2. PRIMA DI USARE QUIXIDAR

Non usi Quixidar:

- **se è allergico (ipersensibile)** al fondaparinux sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti di Quixidar
- **se lei ha abbondanti perdite di sangue;**
- **se ha un'infezione batterica al cuore**
- **se lei ha una malattia renale molto grave.**

Informi il medico se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare. In tal caso, **non** deve usare Quixidar.

Faccia particolare attenzione con Quixidar:

Prima che lei assuma Quixidar il medico ha bisogno di sapere

- **se lei è a rischio di sanguinamenti incontrollati (emorragie)** che includano:
 - . **ulcera gastrica**
 - . **malattie emorragiche**

- **emorragie cerebrali recenti** (*sanguinamenti intracranici*)
- **interventi chirurgici recenti** al cervello, alla colonna vertebrale oppure agli occhi;
- **se lei ha una grave malattia al fegato**
- **se lei ha una malattia ai reni**
- **se lei ha 75 anni o più**
- **se lei pesa meno di 50 kg.**

Informi il medico se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare.

Bambini

L'uso di Quixidar non è stato sperimentato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 17 anni.

Uso di altri medicinali

Consulti il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altre medicine. Ciò include anche quelle acquistate senza una prescrizione. Alcuni altri medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Quixidar oppure possono essere influenzate da Quixidar.

Gravidanza e allattamento

Quixidar non deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza se non espressamente necessario. Durante l'assunzione di Quixidar non è raccomandabile l'allattamento al seno. Se è **in stato di gravidanza**, o sospetta di esserlo, o se sta **allattando al seno**, **informi il medico o il farmacista**

Importanti informazioni su alcuni eccipienti di Quixidar

Ciascuna dose di questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

3. COME USARE QUIXIDAR

Usi sempre Quixidar seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La dose abituale è 2,5 mg una volta al giorno, da iniettarsi ogni giorno circa alla stessa ora.

Se ha una malattia renale, la dose può essere ridotta a 1,5 mg una volta al giorno.

Come viene somministrato Quixidar

- Quixidar va somministrato con una iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*) in una plica cutanea nell'area addominale inferiore. Le siringhe sono preriempite con l'esatta dose necessaria. Le siringhe per il dosaggio da 2,5 mg e da 1,5 mg sono diverse. Per le "Istruzioni per l'uso" punto per punto vedere retro del foglio. Per il trattamento di alcune tipologie di attacchi cardiaci, l'operatore sanitario può somministrare la prima dose in una vena (*via endovenosa*).
- **Non** inietti Quixidar nel muscolo.

Per quanto tempo deve essere assunto Quixidar

Deve continuare il trattamento con Quixidar per tutto il tempo prescritto dal medico, poiché Quixidar previene lo sviluppo di patologie gravi.

Se inietta una dose eccessiva di Quixidar

Contatti il medico o il farmacista al più presto per avere un parere, in quanto ciò comporta un aumento del rischio di emorragie.

Se dimentica di prendere Quixidar

- **Si somministri la dose non appena se ne ricorda. Non inietti una dose doppia per compensare la dose dimenticata.**
- **Se non è sicuro di cosa deve fare**, consulti il medico o il farmacista.

Non smetta di usare Quixidar senza parere medico

Se interrompe il trattamento prima di quando prescritto dal medico, lei è a rischio di sviluppare un coagulo ematico in una vena delle gambe o dei polmoni. **Contatti il medico o il farmacista prima di interrompere il trattamento.**

Se ha qualsiasi dubbio su come usare questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Quixidar può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **più di una persona su 100** trattate con Quixidar:

- **sanguinamento** (per esempio nel sito di una operazione, di una preesistente ulcera dello stomaco, dal naso, dalle gengive)
- **anemia** (una riduzione del numero dei globuli rossi)

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino a una persona su 100** trattate con Quixidar:

- lividi o gonfiore (*edema*)
- nausea o vomito
- dolore al torace
- mancanza di respiro
- arrossamenti o prurito
- trasudamento di liquidi dalla ferita di un'intervento chirurgico
- febbre
- riduzione o aumento del numero delle piastrine (cellule del sangue necessarie per la coagulazione)
- aumento di alcune sostanze chimiche (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare **fino a una persona su 1.000** trattate con Quixidar:

- reazioni allergiche
- sanguinamento interno cerebrale o addominale
- ansia o confusione
- cefalea
- svenimenti o capogiri, pressione sanguigna bassa
- sonnolenza o stanchezza
- vampate di calore
- tosse
- dolore alle gambe o dolore allo stomaco
- diarrea o stipsi
- cattiva digestione
- infezione delle ferite
- aumento della bilirubina (una sostanza prodotta dal fegato) nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue.

Se ha un evento indesiderato

Informi il medico o il farmacista se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o diventapreoccupante, oppure se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE QUIXIDAR

- Tenere Quixidar fuori dalla portata e dalla vista dei bambini
- Non congelare
- Quixidar non deve essere conservato in frigorifero.

Non usi Quixidar:

- Dopo la data di scadenza impressa sull'etichetta e sull'astuccio
- se nota la presenza nella soluzione di particelle, o se la soluzione ha un colore anomalo
- se nota che la siringa è danneggiata
- se ha aperto una siringa e non la usa immediatamente.

Smaltimento delle siringhe

I medicinali e le siringhe **non** devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Quixidar

- Il principio attivo è 2,5 mg di fondaparinux sodico in 0,5 ml di soluzione iniettabile.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, e acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

Quixidar non contiene alcun prodotto di origine animale.

Descrizione dell'aspetto di Quixidar e contenuto della confezione

Quixidar è una soluzione iniettabile chiara ed incolore. E' fornito di una siringa pre-riempita, mono-uso, completa di un sistema di protezione che è stato disegnato per proteggere dalle punture accidentali da ago dopo l'iniezione. E' disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe pre-riempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Regno Unito.

Produttore:

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Per ulteriori informazioni su Quixidar, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Medicinale non più autorizzato

Le diverse parti della siringa di sicurezza sono:

- ① Copriago rigido
- ② Cappuccio
- ③ Pistone
- ④ Impugnatura
- ⑤ Manicotto di sicurezza



Siringa PRIMA DELL'USO



Siringa DOPO L'USO



GUIDA ALL'USO DI QUIXIDAR PUNTO PER PUNTO

Istruzioni per l'uso

1. Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone e poi le asciughi con una salvietta.

2. Estragga la siringa dall'astuccio e controlli che:

- la data di scadenza non sia trascorsa
- la soluzione sia chiara ed incolore e non contenga particelle
- la siringa non sia stata aperta o danneggiata

3. Si metta seduto o sdraiato in posizione comoda.

Scelga un punto nell'area addominale inferiore, ad almeno 5 cm al di sotto dell'ombelico (figura A).

Alterni il lato sinistro e destro dell'area addominale inferiore ad ogni iniezione. Questo aiuterà a ridurre il disagio nel sito d'iniezione.

Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiera o il medico per un consiglio.



Figura A

4. Pulisca il punto dove fare l'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.

5. Tenga saldamente in mano il corpo della siringa.

Rimuova, tirandolo, il cappuccio che protegge il pistone (figura B). Elimini il cappuccio del pistone.



Figura B

6. Rimuova il copriago, prima ruotandolo e poi tirandolo via dritto dal corpo della siringa (figura C).

Elimini il copriago.



Figura C

Nota importante

- **Non tocchi l'ago** e faccia in modo che non venga in contatto con altre superfici prima dell'iniezione.
- La presenza di una piccola bolla di aria nella siringa è normale. **Non cerchi di rimuovere le piccole bolle d'aria prima di eseguire l'iniezione** per essere sicuro di non perdere prodotto.

7. Pizzichi leggermente la zona di cute disinfettata per formare una plica. Trattenga la plica tra pollice e indice durante tutta l'iniezione (figura D).

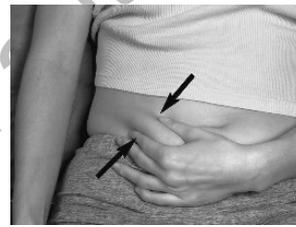


Figura D

8. Tenga saldamente la siringa tra le dita.

Inserisca perpendicolarmente (con un angolo di 90°) nella plica cutanea tutta la lunghezza dell'ago (figura E).



Figura E

9. Inietti TUTTO il contenuto della siringa spingendo il pistone verso il basso fino a fine corsa. Questo attiverà il sistema automatico di protezione dell'ago (figura F).



Figura F

10. Rilasci il pistone e l'ago si ritirerà automaticamente dalla cute nel manicotto di sicurezza dove rimarrà chiuso definitivamente (figura G).

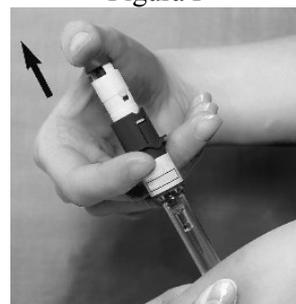


Figura G

Non gettare la siringa usata nei rifiuti domestici. Elimini la siringa usata seguendo le istruzioni fornite dal medico o dal farmacista.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluzione iniettabile
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluzione iniettabile
Quixidar 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile
Fondaparinux sodico

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sembrano essere uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. **Che cos'è Quixidar e a che cosa serve**
2. **Prima di usare Quixidar**
3. **Come usare Quixidar**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Quixidar**
6. **Altre informazioni**

1. CHE COS'È QUIXIDAR E A CHE COSA SERVE

Quixidar è un farmaco che aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (*agente antitrombotico*).

Quixidar contiene una sostanza sintetica chiamata fondaparinux sodico. Essa agisce inibendo l'attività del fattore della coagulazione Xa ("dieci-A") nel sangue, prevenendo in tal modo la formazione di coaguli di sangue (*trombosi*) nei vasi sanguigni.

Quixidar è usato per trattare pazienti che presentano coaguli di sangue nei vasi delle gambe e/o polmoni (*trombosi venosa profonda*) (*embolia polmonare*).

2. PRIMA DI USARE QUIXIDAR

Non usi Quixidar:

- se è **allergico (*ipersensibile*)** al fondaparinux sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti di Quixidar;
- se lei ha **abbondanti perdite di sangue** ;
- se ha un'**infezione batterica al cuore**;
- se lei ha una **malattia renale molto grave**.

Informi il medico se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare. In tal caso, **non** deve usare Quixidar.

Faccia particolare attenzione con Quixidar:

Prima che lei assuma Quixidar il medico ha bisogno di sapere:

- se lei è a rischio di **sanguinamenti incontrollati (*emorragie*)** che includano:
 - . **ulcera gastrica,**
 - . **malattie emorragiche**

- **emorragie cerebrali recenti** (*sanguinamenti intracranici*)
- **interventi chirurgici recenti** al cervello, alla colonna vertebrale oppure agli occhi;
- **se lei ha una grave malattia al fegato;**
- **se lei ha una malattia ai reni;**
- **se lei ha 75 anni o più;**

Informi il medico se ritiene che una di queste situazioni la possa riguardare.

Bambini

L'uso di Quixidar non è stato sperimentato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 17 anni.

Uso di Quixidar con altri medicinali

Consulti il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altre medicine. Ciò include anche quelle acquistate senza una prescrizione. Alcuni altri medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Quixidar oppure possono essere influenzate da Quixidar.

Gravidanza e allattamento

Quixidar non deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza se non espressamente necessario.

Durante l'assunzione di Quixidar non è raccomandabile l'allattamento al seno. Se è **in stato di gravidanza**, o sospetta di esserlo, o se sta **allattando al seno**, **informi il medico o il farmacista**.

Importanti informazioni su alcuni eccipienti di Quixidar

Ciascuna dose di questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio e, di conseguenza, esso è essenzialmente privo di sodio.

3. COME USARE QUIXIDAR

Usi sempre Quixidar seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Il suo peso	Dose usuale
Meno di 50 kg	5 mg al giorno
Tra 50 e 100 kg	7,5 mg al giorno
Al di sopra di 100 kg	10 mg al giorno. Questa dose può essere ridotta a 7,5 mg al giorno in caso di malattia renale di grado moderato.

L'iniezione deve essere fatta tutti i giorni circa alla stessa ora.

Come viene somministrato Quixidar

- Quixidar è da somministrarsi con una iniezione sotto la pelle (sottocutanea) in una plica cutanea nell'area addominale inferiore. Le siringhe sono preriempite con l'esatta dose necessaria. Le siringhe per i dosaggi da 5 mg, 7,5 mg e 10 mg sono diverse. Per le "Istruzioni per l'uso" punto per punto vedere retro del foglio.
- **Non** inietti Quixidar nel muscolo.

Per quanto tempo deve essere assunto Quixidar

Deve continuare il trattamento con Quixidar per tutto il tempo prescritto dal medico, poiché Quixidar previene lo sviluppo di patologie gravi.

Se usa inietta una dose eccessiva di Quixidar Contatti il medico o il farmacista al più presto per avere un parere in quanto ciò comporta un aumento del rischio di emorragie.

Se dimentica di prendere Quixidar

- **Si somministri la dose non appena se ne ricorda.** Non inietti una dose doppia per compensare la dose dimenticata.
- **Se non è sicuro di cosa deve fare,** consulti il medico o farmacista.

Non smetta di usare Quixidar senza parere medico

Se interrompe il trattamento prima di quando prescritto dal medico, il coagulo di sangue può non essere trattato adeguatamente e lei è anche a rischio di sviluppare un nuovo coagulo di sangue in una vena delle gambe o nei polmoni. **Contatti il medico o il farmacista prima di interrompere il trattamento.**

Se ha qualsiasi dubbio su come usare questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Quixidar può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Quixidar

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **più di una persona su 100** trattate con Quixidar:

- **sanguinamento** (per esempio nel sito dell'operazione, di una preesistente ulcera dello stomaco, dal naso, dalle gengive))

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino ad una persona su 100** trattate con Quixidar:

- gonfiore (*edema*),
- cefalea,
- dolore,
- nausea o vomito
- ridotto numero di globuli rossi (*anemia*),
- riduzione del numero delle piastrine (cellule del sangue necessarie per la coagulazione),
- aumento di alcune sostanze (*enzimi*) prodotte dal fegato.

Effetti indesiderati rari

Possono interessare fino ad **una persona su 1.000** trattate con Quixidar :

- reazioni allergiche
- sanguinamento interno cerebrale, epatico o addominale
- rash
- vertigini
- dolore e gonfiore al sito di iniezione,
- elevato numero di piastrine (cellule del sangue necessarie per la coagulazione)
- incremento del valore dell'azoto non proteico nel sangue.

Se ha un evento indesiderato

Informi il medico o il farmacista se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o diventa preoccupante, oppure se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE QUIXIDAR

- Tenere Quixidar fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non congelare.
- Quixidar non deve essere conservato in frigorifero.

Non usi Quixidar:

- Dopo la scadenza che è impressa sull'etichetta e sull'astuccio
- se nota la presenza nella soluzione di particelle o se la soluzione ha un colore anomalo se nota che la siringa è danneggiata;
- se ha aperto una siringa e non la usa immediatamente.

Smaltimento delle siringhe:

I medicinali e le siringhe **non** devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Medicinale non più autorizzato

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Quixidar

Il principio attivo è:

- 5 mg di fondaparinux sodico in 0,4 ml di soluzione iniettabile
- 7,5 mg di fondaparinux sodico in 0,6 ml di soluzione iniettabile
- 10 mg di fondaparinux sodico in 0,8 ml di soluzione iniettabile

Gli eccipienti sono sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, e acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

Quixidar non contiene alcun prodotto di origine animale.

Descrizione dell'aspetto di Quixidar e contenuto della confezione

Quixidar è una soluzione iniettabile chiara da incolore a giallo pallido. E' fornito di una siringa pre-riempita, mono-uso, completa di un sistema di protezione che è stato disegnato per proteggere dalle punture accidentali da ago in seguito all'iniezione.

Quixidar è disponibile in confezioni da 2, 7, 10 e 20 siringhe pre-riempite (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate).

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Regno Unito.

Produttore:

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Per ulteriori informazioni su Quixidar, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Medicinale non più autorizzato

Le diverse parti della siringa di sicurezza di Quixidar sono:

- ① Copriago rigido
- ② Cappuccio
- ③ Pistone
- ④ Impugnatura
- ⑤ Manicotto di sicurezza



Siringa PRIMA DELL'USO



Siringa DOPO L'USO



GUIDA ALL'USO DI QUIXIDAR PUNTO PER PUNTO

Istruzioni per l'uso

1. **Si lavi le mani accuratamente** con acqua e sapone e poi le asciughi con una salvietta.
2. **Estragga la siringa dall'astuccio e controlli che:**
 - la data di scadenza non sia trascorsa
 - la soluzione sia chiara e da incolore a giallo pallido e non contenga particelle
 - la siringa non sia stata aperta o danneggiata

3. Si metta seduto o sdraiato in posizione comoda. Scegli un punto nell'area addominale inferiore, ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico (figura A). Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiera o il suo medico per altre istruzioni.

Alterni il lato sinistro e destro dell'area addominale inferiore ad ogni iniezione.

Se l'iniezione nell'area addominale inferiore non è possibile, consulti l'infermiera o il medico per un consiglio.



Figura A

4. **Pulisca il punto dove fare l'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.**

5. Tenga saldamente in mano il corpo della siringa.

Rimuova, tirandolo, il cappuccio che protegge il pistone (figura B). Elimini il cappuccio del pistone.

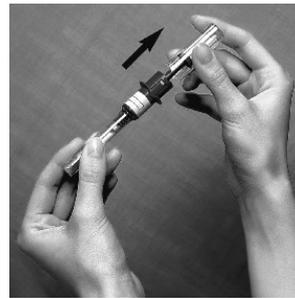


Figura B

6. Rimuova il copriago, prima ruotandolo e poi tirandolo via dritto dal corpo della siringa (figura C).

Elimini il copriago.

Nota importante

- **Non tocchi l'ago** e faccia in modo che non venga in contatto con altre superfici prima dell'iniezione.
- La presenza di una piccola bolla di aria nella siringa è normale. **Non cerchi di rimuovere le piccole bolle d'aria prima di eseguire l'iniezione** per essere sicuro di non perdere prodotto.



Figura C

7. Pizzichi leggermente la zona di cute disinfettata per formare una plica. Trattenga la plica tra pollice e indice durante tutta l'iniezione (figura D).



Figura D

8. Tenga saldamente la siringa tra le dita.

Inserisca perpendicolarmente (con un angolo di 90°) nella plica cutanea tutta la lunghezza dell'ago (figura E).



Figura E

9. Inietti TUTTO il contenuto della siringa spingendo il pistone verso il basso fino a fine corsa. Questo attiverà il sistema automatico di protezione dell'ago (figura F).



Figura F

10. Rilasci il pistone e l'ago si ritirerà automaticamente dalla cute nel manicotto di sicurezza dove rimarrà chiuso definitivamente (figura G).

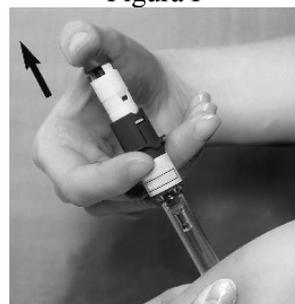


Figura G

Non gettare la siringa usata nei rifiuti domestici. Elimini la siringa usata seguendo le istruzioni fornite dal medico o dal farmacista.

Medicinale non più autorizzato