

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml, oplossing voor injectie, voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,3 ml) bevat 1,5 mg natriumfondaparinux.

Hulpstof(fen): bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan aan de onderste ledematen zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die abdominale chirurgie ondergaan en die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale chirurgie wegens een maligniteit ondergaan (zie rubriek 5.1).

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij medische patiënten bij wie een hoog risico op VTE verwacht kan worden en die geïmmobiliseerd zijn vanwege een acute ziekte zoals hartinsufficiëntie en/of acute ademhalingsstoornissen, en/of acute infectieuze of inflammatoire ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep of abdominale chirurgie ondergaan

De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags postoperatief toegediend via subcutane injectie.

De eerste dosis dient 6 uur na het sluiten van de wond te worden toegediend, mits hemostase is bereikt.

De behandeling dient te worden voortgezet totdat het risico op veneuze trombo-embolie verminderd is (doorgaans totdat de patiënt ambulant is), maar ten minste 5 tot 9 dagen na de chirurgische ingreep. Uit ervaring is gebleken dat bij patiënten die een ingreep voor een heupfractuur ondergaan, het risico op VTE langer dan 9 dagen na de operatie blijft bestaan. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om de behandeling met fondaparinux te verlengen met een extra periode van 24 dagen (zie rubriek 5.1).

Medische patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties gebaseerd op een individuele risicobeoordeling

De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags toegediend via subcutane injectie. De behandelingsduur van 6 tot 14 dagen is klinisch bestudeerd bij medische patiënten (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, dient het tijdstip van de eerste injectie van fondaparinux strikt in acht genomen te worden bij patiënten ≥ 75 jaar en/of met een lichaamsgewicht < 50 kg en/of met een nierinsufficiëntie met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min.

De eerste toediening van fondaparinux mag niet eerder dan 6 uur na het sluiten van de wond worden gegeven. De injectie dient niet te worden toegediend voordat hemostase is bereikt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie: Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosis dient tot 1,5 mg per dag te worden gereduceerd bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Een dosisreductie is niet vereist bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 50 ml/min).

Leverinsufficiëntie: Een aanpassing van de dosering is niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Kinderen: Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen;
- actieve klinisch significante bloeding;
- acute bacteriële endocarditis;
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 20 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. plaatjesaantal $< 50.000/\text{mm}^3$), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptor antagonisten, heparine, heparinoiden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie in rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfinpyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / Epidurale anesthesie

Bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan, kan het ontstaan van epidurale of spinale hematomen (hetgeen kan leiden tot langdurige of permanente verlamming) niet worden uitgesloten bij het gelijktijdig gebruik van fondaparinux en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctie. De kans op deze zeldzame complicaties kan groter zijn bij het gebruik van postoperatieve epidurale verblijfs catheters of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

Patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg hebben een verhoogd bloedingsrisico. De uitscheiding van fondaparinux neemt af met het gewicht. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Fondaparinux wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min hebben een verhoogd risico op bloedingen en VTE en dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2). Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een creatinineklaring die lager is dan 30 ml/min.

Ernstige leverinsufficiëntie

Het is niet nodig om de dosering van fondaparinux aan te passen. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege een hoger risico op bloedingen door deficiëntie in bloedstollingsfactoren bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Fondaparinux bindt zich niet aan plaatjesfactor 4 en vertoont geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II. De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet uitdrukkelijk bestudeerd bij patiënten met HIT type II.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek. 4.4).

Orale anticoagulantia (warfarine), plaatjesremmers (acetylsalicylzuur), NSAIDs (piroxicam) en digoxine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van fondaparinux. De fondaparinux dosis (10 mg) die is gebruikt in de interactiestudies was hoger dan de aanbevolen dosis voor de huidige indicaties. fondaparinux had geen invloed op de INR van warfarine, noch op de bloedingstijd tijdens behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

Vervolgtherapie met een ander anticoagulans

Als een vervolgtherapie dient te worden gestart met heparine of LMWH, dan dient de eerste injectie in het algemeen één dag na de laatste fondaparinux injectie te worden toegediend.

Als vervolgbehandeling met een vitamine-K-antagonist nodig is, dan dient de behandeling met fondaparinux te worden voortgezet totdat de gewenste INR-waarde is bereikt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fondaparinux 2,5 mg is geëvalueerd bij 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld, bij 327 patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week, bij 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en gedurende 9 dagen werden behandeld, als ook bij 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld.

Bijwerkingen die door de onderzoeker werden gemeld met een op zijn minst mogelijke relatie met fondaparinux, worden gepresenteerd per frequentiegroep (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$) en binnen elke orgaanklasse naar afnemende ernst; deze bijwerkingen moeten in de chirurgische en medische context worden geïnterpreteerd.

Systeemorgaan klasse MedDRA	Bijwerkingen bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep van de onderste ledematen ondergingen of abdominale chirurgie	Bijwerkingen bij medische patiënten
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> postoperatieve wond-infectie	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	<i>Vaak:</i> postoperatieve bloeding, anemie <i>Soms:</i> bloeding (epistaxis, gastro-intestinaal, hemoptoe, hematurie, hematoom), trombocytopenie, purpura, trombocytemie, abnormale bloedplaatjes, bloedingsstoornis	<i>Vaak:</i> bloeding (hematoom, hematurie, hemoptoe, tandvleesbloeding) <i>Soms:</i> anemie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Zelden:</i> hypokaliëmie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> angst, slaperigheid, draaiierigheid, duizeligheid, hoofdpijn, verwardheid	
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> hypotensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> dyspnoe, hoesten	<i>Soms:</i> dyspnoe
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	<i>Soms:</i> misselijkheid, braken <i>Zelden:</i> buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	<i>Soms:</i> verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctie <i>Zelden:</i> bilirubinemie	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<i>Soms:</i> huiduitslag, jeuk	<i>Soms:</i> huiduitslag, jeuk
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<i>Soms:</i> oedeem, perifeer oedeem, koorts, secretie uit de wond <i>Zelden:</i> pijn op de borst, vermoeidheid, warmteopwellingen, pijn in het been, genitaal oedeem, blozen, syncope	<i>Zelden:</i> pijn op de borst

In andere studies of tijdens het gebruik op de markt zijn zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen gerapporteerd.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (ATIII) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan ATIII potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door ATIII. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de 2,5 mg dosis heeft fondaparinux geen invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit.

Fondaparinux kruisreageert niet met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Klinische studies

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een belangrijke orthopedische chirurgische ingreep ondergingen aan de onderste ledematen en die tot 9 dagen werden behandeld: Het klinische programma van fondaparinux werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux aan te tonen in de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. proximale en distale diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), bij patiënten die een belangrijke orthopedische operatie ondergaan aan de onderste ledematen, zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie. Meer dan 8000 patiënten (heupfractuur – 1.711, heupprothese – 5.829, ingrijpende knieoperatie – 1.367) zijn bestudeerd in gecontroleerde fase II en III klinische studies. Eénmaal daags 2,5 mg fondaparinuxtherapie, gestart 6 tot 8 uur postoperatief, werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 uur voor de operatie, of tweemaal daags 30 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 tot 24 uur na de operatie.

In een gepoolde analyse van deze studies was het aanbevolen doseringsschema van fondaparinux ten opzichte van enoxaparine geassocieerd met een significante reductie (54% - 95% B.I., 44%; 63%) in de incidentie van VTE, geëvalueerd t/m dag 11 na de operatie en ongeacht het type van de uitgevoerde operatie. De meerderheid van de VTE's werd gediagnostiseerd met een vooraf geplande venografie en bestond voornamelijk uit distale DVT, maar ook de incidentie van proximale DVT was significant

verminderd. De incidentie van symptomatische VTE, waaronder PE, was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

In studies waarbij fondaparinux werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 uur voor de operatie, werden ernstige bloedingen gezien bij 2,8% van de patiënten behandeld met fondaparinux in de aanbevolen dosis, tegen 2,6% van de patiënten behandeld met enoxaparine.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en die tot 24 dagen werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week: In een gerandomizeerde dubbelblinde klinische studie werd fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend gedurende 7 ± 1 dagen aan 737 patiënten die een heupfractuuroperatie ondergaan hebben. Na deze periode werden 656 patiënten gerandomiseerd op fondaparinux 2,5 mg, eenmaal per dag of op placebo voor een extra periode van 21 ± 2 dagen. Fondaparinux bewerkstelligde een significante vermindering van de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [3 patiënten (1,4%) t.o.v. 77 patiënten (35%), respectievelijk]. Het grootste deel van deze waargenomen VTE's (70/80) waren venografisch gedetecteerde, niet-symptomatische gevallen van DVT. Fondaparinux bewerkstelligde tevens een significante vermindering van de incidentie van symptomatische VTE's (DVT en/of PE) [1 (0,3%) t.o.v. 9 (2,7%), respectievelijk], waaronder twee fatale PE's in de placebo groep. Ernstige bloedingen, alle ter hoogte van de operatiewond en waarvan geen enkele fataal, werden waargenomen bij 8 patiënten (2,4%) behandeld met fondaparinux 2,5 mg vergeleken met 2 patiënten (0,6%) behandeld met placebo.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die abdominale chirurgie ondergingen die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale kankerchirurgie ondergaan: In een dubbelblinde klinische studie werden 2.927 patiënten gerandomiseerd in een groep die eenmaal daags 2,5 mg fondaparinux kreeg, of die eenmaal daags 5.000 IE dalteparine kreeg, met een pre-operatieve injectie van 2.500 IE en een eerste postoperatieve injectie van 2.500 IE, gedurende 7 ± 2 dagen. De belangrijkste operatieplaatsen waren het colon/rectaal, de maag, de lever, cholecystectomie of andere operaties aan de galwegen. Negenenzestig procent van de patiënten onderging een operatie in verband met een maligniteit. Patiënten die urologische (anders dan renale), gynaecologische, laparoscopische of vasculaire operaties ondergingen, werden niet in de studie geïnccludeerd.

In deze studie was de incidentie van totale VTE 4,6% (47/1027) met fondaparinux, versus 6,1% (62/1021) met dalteparine: odds ratio reductie [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Het verschil in totale VTE-aantallen tussen de behandelgroepen, dat niet statistisch significant was, werd voornamelijk veroorzaakt door asymptomatische distale DVT. De incidentie van symptomatische DVT was gelijk in de verschillende behandelgroepen: 6 patiënten (0,4%) in de fondaparinuxgroep versus 5 patiënten (0,3%) in de dalteparinegroep. Bij de grote subgroep van patiënten die een operatie ondergingen in verband met een maligniteit (69% van de patiëntenpopulatie), was het VTE-aantal 4,7% in de fondaparinuxgroep versus 7,7% in de dalteparinegroep.

Ernstige bloeding werd gezien bij 3,4% van de patiënten in de fondaparinuxgroep en bij 2,4% in de dalteparinegroep.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij medische patiënten die een hoog risico hebben op trombo-embolische complicaties te wijten aan beperkte mobiliteit tijdens een acute ziekte: In een gerandomizeerde dubbelblinde klinische studie werden 839 patiënten 6 tot 14 dagen behandeld met fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags of met placebo. Deze studie omvatte acuut zieke medische patiënten van 60 jaar of ouder van wie verwacht werd dat ze op zijn minst 4 dagen bedlegerig zouden zijn, en die gehospitaliseerd werden voor congestieve hartinsufficiëntie, NYHA klasse III/IV en/of voor acute ademhalingsstoornissen en/of voor acute infectieuze of inflammatoire ziekte. fondaparinux verminderde significant de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [respectievelijk 18 patiënten (5,6%) vs 34 patiënten (10,5%)]. De meerderheid van de complicaties was asymptomatische distale DVT. fondaparinux verminderde ook significant de incidentie van de

vastgestelde fatale PE's [respectievelijk 0 patiënten (0,0%) vs 5 patiënten (1,2%)]. Ernstige bloedingen werden opgemerkt bij 1 patiënt (0,2%) van elke groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100%). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde $C_{\max}$ -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na 3 tot 4 dagen met een 1,3-voudige toename in $C_{\max}$ en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) en $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinux plasmaconcentraties als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombineeiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6% tot 97,0% in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan ATIII, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Metabolisme

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Excretie/Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie.

Oudere patiënten

De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedisch-chirurgische ingreep ondergingen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar.

Nierinsufficiëntie

Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld 2 keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer 5 keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Geslacht

Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras

Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Lichaamsgewicht

De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9% toename per 10 kg).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van toxiciteitseffecten op reproductie, vanwege een beperkte blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en een bromobutyl of chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Quixidar is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuit met een geel automatisch veiligheidssysteem. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiters.

Het naaldbeveiligingssysteem van Quixidar voorgevulde spuit is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/005-008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 21 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml, oplossing voor injectie, voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 2,5 mg natriumfondaparinux.

Hulpstof(fen): bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan aan de onderste ledematen zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die abdominale chirurgie ondergaan en die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale chirurgie wegens een maligniteit ondergaan (zie rubriek 5.1).

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij medische patiënten bij wie een hoog risico op VTE verwacht kan worden en die geïmmobiliseerd zijn vanwege een acute ziekte zoals hartinsufficiëntie en/of acute ademhalingsstoornissen, en/of acute infectieuze of inflammatoire ziekte.

Behandeling van instabiele angina of non-ST-segment elevatie myocardinfarct (IA/NSTEMI) bij patiënten voor wie een urgente (< 120 minuten) invasieve behandeling (percutane coronaire interventie, PCI) niet is geïndiceerd (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Behandeling van ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die worden behandeld met trombolitica of die aanvankelijk geen andere vorm van reperfusetherapie krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep of abdominale chirurgie ondergaan
De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags postoperatief toegediend via subcutane injectie.

De eerste dosis dient 6 uur na het sluiten van de wond te worden toegediend, mits hemostase is bereikt.

De behandeling dient te worden voortgezet totdat het risico op veneuze trombo-embolie verminderd is (doorgaans totdat de patiënt ambulant is), maar ten minste 5 tot 9 dagen na de chirurgische ingreep. Uit ervaring is gebleken dat bij patiënten die een ingreep voor een heupfractuur ondergaan, het risico op VTE langer dan 9 dagen na de operatie blijft bestaan. Bij deze patiënten dient te worden

overwogen om de behandeling met fondaparinux te verlengen met een extra periode van 24 dagen (zie rubriek 5.1).

Medische patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties gebaseerd op een individuele risicobeoordeling

De aanbevolen dosering van fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags toegediend via subcutane injectie. De behandelingsduur van 6 tot 14 dagen is klinisch bestudeerd bij medische patiënten (zie rubriek 5.1).

Behandeling van instabiele angina/non-ST-segment elevatie myocardinfarct (IA/NSTEMI)

De aanbevolen dosering fondaparinux is 2,5 mg eenmaal daags toegediend door middel van subcutane injectie. De behandeling dient zo spoedig mogelijk na diagnosestelling gestart te worden en dient voortgezet te worden gedurende maximaal 8 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis, indien dat eerder is.

Indien een patiënt percutane coronaire interventie (PCI) moet ondergaan, dient ongefractioneerde heparine (OFH) volgens de lokale richtlijnen toegediend te worden tijdens PCI. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het mogelijke risico van de patiënt op bloedingen; dit is inclusief de tijd die is verstreken sinds de laatste dosis fondaparinux (zie rubriek 4.4). Het tijdstip waarop subcutaan fondaparinux opnieuw wordt gestart na verwijdering van de katheterschacht moet gebaseerd zijn op klinische ervaring. Tijdens het centrale klinische onderzoek naar IA/NSTEMI werd niet eerder opnieuw begonnen met de behandeling met fondaparinux dan 2 uur na verwijdering van de katheterschacht..

Behandeling van ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI)

De aanbevolen dosering fondaparinux is eenmaal daags 2,5 mg. De eerste dosering fondaparinux wordt intraveneus toegediend en vervolgdoseringen worden door middel van subcutane injecties toegediend. De behandeling dient zo spoedig mogelijk na diagnosestelling gestart te worden en dient voortgezet te worden gedurende maximaal 8 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis, indien dat eerder is.

Indien een patiënt een niet-primaire PCI dient te ondergaan, dient ongefractioneerde heparine (OFH) volgens de lokale richtlijnen toegediend te worden tijdens de PCI. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico van de patiënt op bloedingen; dit is inclusief de tijd die is verstreken sinds de laatste dosis fondaparinux (zie rubriek 4.4). Het tijdstip waarop subcutaan fondaparinux opnieuw wordt gestart na verwijdering van de katheterschacht moet gebaseerd zijn op klinische ervaring. Tijdens het centrale klinische onderzoek naar STEMI klinisch onderzoek werd niet eerder opnieuw met fondaparinux begonnen dan 3 uur na verwijdering van de katheterschacht.

Bij STEMI of IA/NSTEMI patiënten die een coronaire bypasstransplantatie (CBAG) moeten ondergaan, dient fondaparinux, indien mogelijk, niet gedurende de 24 uur voor de operatie te worden gegeven; 48 uur na de operatie kan weer worden begonnen met de toediening van fondaparinux.

Speciale populaties

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) na een operatie

Bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, dient het tijdstip van de eerste injectie van fondaparinux strikt in acht genomen te worden bij patiënten ≥ 75 jaar en/of met een lichaamsgewicht < 50 kg en/of met een nierinsufficiëntie met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min.

De eerste toediening van fondaparinux mag niet eerder dan 6 uur na het sluiten van de wond worden gegeven. De injectie dient niet te worden toegediend voordat hemostase is bereikt (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

- *Profylaxe van VTE* - Fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). De dosis dient tot 1,5 mg per dag te worden gereduceerd bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 20 en 50 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Een dosisreductie is niet vereist bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 50 ml/min).
- *Behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - fondaparinux mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min (zie rubriek 4.3). Er is geen dosisverlaging noodzakelijk voor patiënten met een creatinineklaring > 20 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Kinderen

Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

- *Subcutane toediening*
Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooï die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger, de huidplooï moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.
- *Intraveneuze toediening (de eerste dosering, alleen bij patiënten met STEMI)*
Intraveneuze toediening dient via een bestaande intraveneuze lijn te gebeuren, direct of in een kleine hoeveelheid (25 of 50 ml) 0,9% zoutoplossing in een mini-infuuszak. Om te voorkomen dat er geneesmiddel verloren gaat bij het gebruik van de voorgevulde spuit dient de luchtbel niet voor injecteren uit de spuit verwijderd te worden. De intraveneuze lijnen dienen na de injectie goed te worden doorgespoeld met een zoutoplossing om er zeker van te zijn dat de totale hoeveelheid geneesmiddel is toegediend. Als fondaparinux via een mini-infuuszak wordt toegediend, dient het infuus te worden toegediend gedurende 1 of 2 minuten.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen;
- actieve klinisch significante bloeding;
- acute bacteriële endocarditis;
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 20 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux mag niet intramusculair worden toegediend.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. plaatjesaantal

< 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Voor de preventie van VTE mogen geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptor antagonist, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfapyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Voor de behandeling van IA/NSTEMI en STEMI dient fondaparinux voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die het risico op bloeding vergroten (zoals GPIIb/IIIa remmers of trombolitica).

PCI en het risico op een stolsel in de geleidekatheter

Bij STEMI patiënten die primaire PCI ondergaan, wordt het gebruik van fondaparinux voor en tijdens PCI niet aanbevolen. Bij IA/NSTEMI patiënten met een levensbedreigende conditie waarbij een urgente revascularisatie vereist is, wordt het gebruik van fondaparinux vóór en tijdens PCI eveneens niet aanbevolen. Het gaat hierbij om patiënten met een refractaire of recidief angina in combinatie met dynamische ST-afwijking, hartfalen, levensbedreigende aritmieën of hemodynamische instabiliteit.

Bij IA/NSTEMI en STEMI patiënten die een niet-primaire PCI ondergaan wordt het gebruik van fondaparinux als enig antistollingsmiddel niet aanbevolen, vandaar dat ongefractioneerde heparine gebruikt dient te worden volgens de lokale richtlijnen (zie rubriek 4.2).

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ongefractioneerde heparine tijdens niet-primaire PCI bij patiënten die behandeld worden met fondaparinux (zie rubriek 5.1). Bij die patiënten, die 6-24 uur na de laatste dosering fondaparinux een niet-primaire PCI hebben ondergaan, was de gemiddelde dosering ongefractioneerde heparine 8.000 IE en was de incidentie van ernstige bloedingen 2% (2/98). Bij die patiënten, die < 6 uur na de laatste dosering fondaparinux een niet-primaire PCI ondergingen, was de gemiddelde dosering ongefractioneerde heparine 5.000 IE en was de incidentie van ernstige bloedingen 4,1% (2/49).

Klinisch onderzoek toonde, vergeleken met de controlegroep, een laag, maar toegenomen risico op een trombus in de geleidekatheter aan bij patiënten die alleen met fondaparinux behandeld werden. De incidentie was bij non-primaire PCI bij IA/NSTEMI 1,0% versus 0,3% (fondaparinux versus enoxaparine). Bij primaire PCI bij STEMI was deze incidentie 1,2% versus 0% (fondaparinux versus controlegroep).

Spinale / Epidurale anesthesie

Bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep ondergaan, kan het ontstaan van epidurale of spinale hematomen (hetgeen kan leiden tot langdurige of permanente verlamming) niet worden uitgesloten bij het gelijktijdig gebruik van fondaparinux en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctie. De kans op deze zeldzame complicaties kan groter zijn bij het gebruik van postoperatieve epidurale verblijfs catheters of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

Patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg hebben een verhoogd bloedingsrisico. De uitscheiding van fondaparinux neemt af met het gewicht. fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Fondaparinux wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden.

- *Profylaxe van VTE* - Patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min hebben een verhoogd risico op bloedingen en VTE en dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2). Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een creatinineklaring die lager is dan 30 ml/min.
- *Behandeling van IA/NSTEMI en STEMI* - Voor de behandeling van IA/NSTEMI en STEMI zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinineklaring tussen 20 en 30 ml/min. Daarom dient de arts te bepalen of het voordeel van een behandeling opweegt tegen het risico (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het is niet nodig om de dosering van fondaparinux aan te passen. Voorzichtigheid is echter geboden vanwege een hoger risico op bloedingen door deficiëntie in bloedstollingsfactoren bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Fondaparinux bindt zich niet aan plaatjesfactor 4 en vertoont geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II. De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet uitdrukkelijk bestudeerd bij patiënten met HIT type II.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek. 4.4).

Orale anticoagulantia (warfarine), plaatjesremmers (acetylsalicylzuur), NSAIDs (piroxicam) en digoxine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van fondaparinux. De fondaparinux dosis (10 mg) die is gebruikt in de interactiestudies was hoger dan de aanbevolen dosis voor de huidige indicaties. fondaparinux had geen invloed op de INR van warfarine, noch op de bloedingstijd tijdens behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

Vervolgtherapie met een ander anticoagulans

Als een vervolgtherapie dient te worden gestart met heparine of LMWH, dan dient de eerste injectie in het algemeen één dag na de laatste fondaparinux injectie te worden toegediend.

Als vervolgbehandeling met een vitamine-K-antagonist nodig is, dan dient de behandeling met fondaparinux te worden voortgezet totdat de gewenste INR-waarde is bereikt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van fondaparinux bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fondaparinux 2,5 mg is geëvalueerd bij:

- 3.595 patiënten die een belangrijke orthopedische operatie aan de onderste ledematen ondergingen en die tot 9 dagen werden behandeld,
- 327 patiënten die na een initiële profylaxe van 1 week, aan een heupfractuur geopereerd werden en vervolgens gedurende 3 weken werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week,
- 1.407 patiënten die abdominale chirurgie ondergingen en gedurende 9 dagen werden behandeld,
- 425 medische patiënten die een risico hadden op trombo-embolische complicaties en die tot 14 dagen werden behandeld.
- 10.057 patiënten die werden behandeld voor IA of NSTEMI ACS (Acuut Coronair Syndroom)
- 6.036 patiënten die werden behandeld voor STEMI ACS

Voor de preventie van VTE worden de bijwerkingen die door de onderzoeker werden gemeld met een op zijn minst een mogelijke relatie met fondaparinux, gepresenteerd per frequentiegroep (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$) en binnen elke orgaanklasse naar afnemende ernst; deze bijwerkingen moeten in de chirurgische en medische context worden geïnterpreteerd.

Systeemorgaanklasse MedDRA	Bijwerkingen bij patiënten die een belangrijke orthopedisch-chirurgische ingreep van de onderste ledematen ondergingen of abdominale chirurgie	Bijwerkingen bij medische patiënten
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> postoperatieve wond infectie	
<i>Bloed en lymfestelselaandoeningen</i>	<i>Vaak:</i> postoperatieve bloeding, anemie <i>Soms:</i> bloeding (epistaxis, gastro-intestinaal, hemoptoe, hematurie, hematoom) trombocytopenie, purpura, trombocytemie, abnormale bloedplaatjes, bloedingsstoornis	<i>Vaak:</i> bloeding (hematoom, hematurie, hemoptoe, tandvleesbloeding) <i>Soms:</i> anemie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Zelden:</i> hypokaliëmie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> angst, slaperigheid, draaiierigheid, duizeligheid, hoofdpijn, verwardheid	
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> hypotensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Zelden:</i> dyspnoe, hoesten	<i>Soms:</i> dyspnoe
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	<i>Soms:</i> misselijkheid, braken <i>Zelden:</i> buikpijn, dyspepsie, gastritis, obstipatie, diarree	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	<i>Soms:</i> verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctie <i>Zelden:</i> bilirubinemie	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<i>Soms:</i> huiduitslag, jeuk	<i>Soms:</i> huiduitslag, jeuk
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<i>Soms:</i> oedeem, perifeer oedeem, koorts, secretie uit de wond <i>Zelden:</i> pijn op de borst, vermoeidheid, warmteopwellingen, pijn in het been, genitaal oedeem, blozen, syncope	<i>Zelden:</i> pijn op de borst

In andere studies of tijdens het gebruik op de markt zijn zeldzame gevallen van intracraniale/intracerebrale en retroperitoneale bloedingen gerapporteerd.

Het bijwerkingenprofiel dat is omschreven in het ACS-programma komt overeen met de bijwerkingen die zijn gemeld bij VTE-profylaxe.

Bloeding was een vaak gerapporteerde bijwerking bij patiënten met IA/NSTEMI en STEMI. De incidentie van als belangrijk beoordeelde ernstige bloedingen was 2,1% (fondaparinux) versus 4,1% (enoxaparine) tot en met dag 9 in de fase III IA/NSTEMI studie. De incidentie van als ernstig beoordeelde hemorragie volgens gemodificeerde TIMI-criteria bedroeg 1,1% (fondaparinux) versus 1,4% (controle ongefractioneerde heparine/placebo) tot en met dag 9 in de fase III STEMI studie.

Tijdens het fase III IA/NSTEMI-onderzoek waren de meest voorkomende niet-bloedingsbijwerkingen (gerapporteerd bij ten minste 1% van de patiënten die fondaparinux kregen) hoofdpijn, pijn op de borst en atriumfibrilleren.

Tijdens het fase III-onderzoek onder STEMI-patiënten waren de meest gerapporteerde niet-bloedingsbijwerkingen (gerapporteerd bij ten minste 1% van de patiënten die fondaparinux kregen) atriumfibrilleren, pyrexie, pijn op de borst, hoofdpijn, ventriculaire tachycardie, braken en hypotensie.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (ATIII) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan ATIII potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door ATIII. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de 2,5 mg dosis heeft fondaparinux geen invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bloedingstijd of fibrinolytische activiteit.

Fondaparinux kruisreageert niet met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Klinische studies

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een belangrijke orthopedische chirurgische ingreep ondergingen aan de onderste ledematen en die tot 9 dagen werden behandeld:

Het klinische programma van fondaparinux werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux aan te tonen in de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. proximale en distale diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), bij patiënten die een belangrijke orthopedische operatie ondergaan aan de onderste ledematen, zoals een ingreep voor een heupfractuur of heupprothese of een ingrijpende knieoperatie. Meer dan 8.000 patiënten (heupfractuur – 1.711, heupprothese – 5.829, ingrijpende knieoperatie – 1.367) zijn bestudeerd in gecontroleerde fase II en III klinische studies. Eénmaal daags 2,5 mg fondaparinuxtherapie, gestart 6 tot 8 uur postoperatief, werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 uur voor de operatie, of tweemaal daags 30 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 tot 24 uur na de operatie.

In een gepoolde analyse van deze studies was het aanbevolen doseringsschema van fondaparinux ten opzichte van enoxaparine geassocieerd met een significante reductie (54% - 95% B.I., 44%; 63%) in de incidentie van VTE, geëvalueerd t/m dag 11 na de operatie en ongeacht het type van de uitgevoerde operatie. De meerderheid van de VTE's werd gediagnostiseerd met een vooraf geplande venografie en bestond voornamelijk uit distale DVT, maar ook de incidentie van proximale DVT was significant verminderd. De incidentie van symptomatische VTE, waaronder PE, was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

In studies waarbij fondaparinux werd vergeleken met eenmaal daags 40 mg enoxaparinetherapie, gestart 12 uur voor de operatie, werden ernstige bloedingen gezien bij 2,8% van de patiënten behandeld met fondaparinux in de aanbevolen dosis, tegen 2,6% van de patiënten behandeld met enoxaparine.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die een chirurgische ingreep voor een heupfractuur ondergingen en die tot 24 dagen werden behandeld na een initiële profylaxe van 1 week:

In een gerandomizeerde dubbelblinde klinische studie werd fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend gedurende 7 ± 1 dagen aan 737 patiënten die een heupfracturoperatie ondergaan hebben. Na deze periode werden 656 patiënten gerandomiseerd op fondaparinux 2,5 mg, eenmaal per dag of op placebo voor een extra periode van 21 ± 2 dagen. Fondaparinux bewerkstelligde een significante vermindering van de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [3 patiënten (1,4%) t.o.v. 77 patiënten (35%), respectievelijk]. Het grootste deel van deze waargenomen VTE's (70/80) waren venografisch gedetecteerde, niet-symptomatische gevallen van DVT. Fondaparinux bewerkstelligde tevens een significante vermindering van de incidentie van symptomatische VTE's (DVT en/of PE) [1 (0,3%) t.o.v. 9 (2,7%), respectievelijk], waaronder twee fatale PE's in de placebo groep. Ernstige bloedingen, alle ter hoogte van de operatiewond en waarvan geen enkele fataal, werden waargenomen bij 8 patiënten (2,4%) behandeld met fondaparinux 2,5 mg vergeleken met 2 patiënten (0,6%) behandeld met placebo.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij patiënten die abdominale chirurgie ondergingen die een verwacht verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties, zoals patiënten die abdominale kankerchirurgie ondergaan:

In een dubbelblinde klinische studie werden 2.927 patiënten gerandomiseerd in een groep die eenmaal daags 2,5 mg fondaparinux kreeg, of die eenmaal daags 5.000 IE dalteparine kreeg, met een pre-operatieve injectie van 2.500 IE en een eerste postoperatieve injectie van 2.500 IE, gedurende 7 ± 2 dagen. De belangrijkste operatieplaatsen waren het colon/rectaal, de maag, de lever, cholecystectomie of andere operaties aan de galwegen. Negenenzestig procent van de patiënten onderging een operatie in verband met een maligniteit. Patiënten die urologische (anders dan renale), gynaecologische, laparoscopische of vasculaire operaties ondergingen, werden niet in de studie geïncludeerd.

In deze studie was de incidentie van totale VTE 4,6% (47/1.027) met fondaparinux, versus 6,1% (62/1021) met dalteparine: odds ratio reductie [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Het verschil in totale VTE-aantallen tussen de behandelgroepen, dat niet statistisch significant was, werd

voornamelijk veroorzaakt door asymptomatische distale DVT. De incidentie van symptomatische DVT was gelijk in de verschillende behandelgroepen: 6 patiënten (0,4%) in de fondaparinuxgroep versus 5 patiënten (0,3%) in de dalteparinegroep. Bij de grote subgroep van patiënten die een operatie ondergingen in verband met een maligniteit (69% van de patiëntenpopulatie), was het VTE-aantal 4,7% in de fondaparinuxgroep versus 7,7% in de dalteparinegroep.

Ernstige bloeding werd gezien bij 3,4% van de patiënten in de fondaparinuxgroep en bij 2,4% in de dalteparinegroep.

Preventie van Veneuze Trombo-Embolie (VTE) bij medische patiënten die een hoog risico hebben op trombo-embolische complicaties te wijten aan beperkte mobiliteit tijdens een acute ziekte: In een gerandomizeerde dubbelblinde klinische studie werden 839 patiënten 6 tot 14 dagen behandeld met fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags of met placebo. Deze studie omvatte acuut zieke medische patiënten van 60 jaar of ouder van wie verwacht werd dat ze op zijn minst 4 dagen bedlegerig zouden zijn, en die gehospitaliseerd werden voor congestieve hartinsufficiëntie, NYHA klasse III/IV en/of voor acute ademhalingsstoornissen en/of voor acute infectieuze of inflammatoire ziekte. Quixidar verminderde significant de totale incidentie van VTE vergeleken met placebo [respectievelijk 18 patiënten (5,6%) vs 34 patiënten (10,5%)]. De meerderheid van de complicaties was asymptomatische distale DVT. fondaparinux verminderde ook significant de incidentie van de vastgestelde fatale PE's [respectievelijk 0 patiënten (0,0%) vs 5 patiënten (1,2%)]. Ernstige bloedingen werden opgemerkt bij 1 patiënt (0,2%) van elke groep.

Behandeling van instabiele angina of non-ST segment elevatie myocardinfact (IA/NSTEMI) OASIS 5 was een dubbelblind, gerandomiseerd, non-inferioriteitsonderzoek met eenmaal daags 2,5 mg fondaparinux subcutaan versus tweemaal daags 1 mg/kg enoxaparine subcutaan onder ongeveer 20.000 patiënten met IA/NSTEMI. Alle patiënten kregen de standaard medische behandeling voor IA/NSTEMI, waarbij 34% van de patiënten PCI onderging en 9% CABG. De gemiddelde behandelduur bedroeg 5,5 dagen in de fondaparinuxgroep en 5,2 dagen in de enoxaparinegroep. Wanneer PCI werd uitgevoerd kregen patiënten als toegevoegde behandeling ofwel intraveneus fondaparinux (fondaparinuxpatiënten) of op het gewicht aangepaste intraveneuze ongefractioneerde heparine (enoxaparinepatiënten). Deze toegevoegde behandeling was afhankelijk van het tijdstip van toediening van de laatste subcutane dosering en het geplande gebruik van GP IIb/IIIa remmer. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 67 jaar en ongeveer 60% was ten minste 65 jaar oud. Ongeveer 40% en 17% van de patiënten had een licht (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min) respectievelijk matig (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) verminderde nierfunctie.

Het primaire bepalende eindpunt was een samenstelling van overlijden, myocardinfarct (MI) en refractaire ischemie (RI) binnen 9 dagen na randomisatie. Van de patiënten in de fondaparinuxgroep ondervond 5,8% een bijwerking op of vóór dag 9 vergeleken met 5,7% van de met enoxaparine behandelde patiënten (risicoratio 1,01, 95% BI, 0,90; 1,13, eenzijdige non-inferioriteits-p-waarde = 0,003).

Tot dag 30 reduceerde fondaparinux de incidentie van mortaliteit ten gevolge van wat dan ook aanzienlijk, van 3,5% op enoxaparine tot 2,9% (risicoratio 0,83, 95% BI, 0,71; 0,97, $p=0,02$). Er was geen statistisch significant verschil tussen fondaparinux en enoxaparine met betrekking tot de incidentie van MI en RI.

Op dag 9 bedroeg de incidentie van ernstige bloedingen bij fondaparinux en enoxaparine respectievelijk 2,1% en 4,1% (risicoratio 0,52, 95% BI, 0,44;0,61, $p< 0,001$).

De bevindingen aangaande werkzaamheid en de resultaten met betrekking tot ernstige bloedingen waren consistent bij de van tevoren gedefinieerde subgroepen, zoals ouderen, patiënten met een verminderde nierfunctie, gelijktijdig gebruik van antistollingsmedicatie (aspirine, thienopyridines of GP IIb/IIIa remmers).

In de subgroep van patiënten die een PCI ondergingen en die behandeld werden met fondaparinux of enoxaparine, overleden/ondervonden MI/RI respectievelijk 8,8% en 8,2% van de patiënten binnen 9 dagen na randomisatie (risicoratio 1,08, 95% BI, 0,92; 1,27). In deze subgroep bedroeg de incidentie van ernstige bloedingen na fondaparinux en enoxaparine op dag 9 respectievelijk 2,2% en 5,0% (risicoratio 0,43, 95% BI, 0,33; 0,57).

Behandeling van ST-segment elevatie myocardiinfarct (STEMI)

OASIS 6 was een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van 2,5 mg fondaparinux eenmaal daags werd vergeleken met de gebruikelijke behandeling (placebo 47%) of ongefractioneerde heparine (53%) onder ongeveer 12.000 patiënten met STEMI. Alle patiënten kregen de standaardbehandeling voor STEMI, inclusief primaire PCI (31%), trombolytica (45%) of geen reperfusie (24%). Van de patiënten behandeld met een trombolyticum werd 84% behandeld met een niet-fibrinespecifiek middel, hoofdzakelijk streptokinase. De gemiddelde behandelingsduur was 6,2 dagen op fondaparinux. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 61 jaar en ongeveer 40% van de patiënten was ten minste 65 jaar oud. Ongeveer 40% en 14% van de patiënten had een licht (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min) respectievelijk matig (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) verminderde nierfunctie.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van overlijden en opnieuw optredend MI (re-MI) binnen 30 dagen na randomisatie. Fondaparinux verminderde de incidentie van overlijden/re-MI significant tot dag 30 van 11,1% voor de controlegroep tot 9,7% (risicoratio 0,86, 95% BI, 0,77; 0,96, $p=0,008$). In van te voren gedefinieerde groepen waarin fondaparinux en placebo met elkaar vergeleken werden (patiënten respectievelijk behandeld met niet-fibrinespecifiek middel (77,3%), geen reperfusie (22%), fibrinespecifiek middel (0,3%), primaire PCI (0,4%)) was de incidentie van overlijden/re-MI op dag 30 significant verlaagd van 14,0% op placebo tot 11,3% (risicoratio 0,80, 95% BI, 0,69; 0,93, $p=0,003$). In van te voren gedefinieerde groepen waarin fondaparinux en ongefractioneerde heparine (OFH) met elkaar werden vergeleken (patiënten behandeld met primaire PCI (58,5%), een fibrinespecifiek middel (13%), een niet-fibrinespecifiek middel (2,6%) en zonder reperfusie (25,9%)) waren de effecten van fondaparinux en OFH op de incidentie van overlijden/re-MI niet statistisch verschillend op dag 30: respectievelijk 8,3% versus 8,7% (risicoratio 0,94, 95% BI, 0,79; 1,11 $p=0,460$). Hoewel in deze groep, de subgroep die trombolyse ondergaat of zonder reperfusie (met andere woorden patiënten die geen primaire PCI ondergaan), de incidentie van overlijden/re-MI op dag 30 significant lager was van 14,3% met OFH tot 11,5% met fondaparinux (risicoratio 0,79, 95% BI, 0,64; 0,98, $p=0,03$).

Tot dag 30 verminderde fondaparinux ook het voorkomen van mortaliteit door welke oorzaak dan ook aanzienlijk tot dag 30 van 8,9% in de controlegroep tot 7,8% (risicoratio 0,87, 95% BI, 0,77; 0,98, $p=0,02$).

Het verschil in mortaliteit was statistisch significant in stratum 1 (placebo-groep) maar niet in stratum 2 (OFH-groep). Het voordeel met betrekking tot de mortaliteit bleef gehandhaafd tot het eind van de follow-up op dag 180.

Bij patiënten die gerevasculariseerd werden met een trombolyticum, reduceerde fondaparinux significant de incidentie van overlijden/re-MI tot dag 30 van 13,6% voor de controlegroep tot 10,9% (risicoratio 0,79, 95% BI, 0,68; 0,93, $p=0,003$). Bij patiënten die in eerste instantie geen reperfusie hebben ondergaan, reduceerde fondaparinux significant de incidentie van overlijden/re-MI tot dag 30 van 15% voor de controlegroep tot 12,1% (risicoratio 0,79, 95% BI, 0,65; 0,97, $p=0,023$). Bij patiënten die met primaire PCI werden behandeld waren de effecten van fondaparinux en de controle van de incidentie van overlijden/re-MI tot dag 30 niet statistisch significant verschillend: respectievelijk 6,0% versus 4,8% (risicoratio 1,26, 95% BI 0,96; 1,66).

Tot dag 9 trad er bij 1,1% van de patiënten behandeld met fondaparinux en 1,4% van de patiënten uit de controlegroep een ernstige hemorragie op. Bij patiënten die een trombolyticum kregen, trad bij 1,3% van de fondaparinuxpatiënten en bij 2,0% van de patiënten uit de controlegroep ernstige hemorragie op. Bij patiënten die in eerste instantie geen reperfusie ondergingen was de incidentie van ernstige hemorragie 1,2% in de fondaparinux versus 1,5% in de controlegroep. Voor patiënten die

primaire PCI ondergingen was de incidentie van ernstige hemorragie 1,0% in fondaparinux en 0,4% in de controlegroep.

De bevindingen aangaande werkzaamheid en resultaten met betrekking tot ernstige bloedingen waren consistent over de van tevoren gedefinieerde subgroepen, zoals ouderen, patiënten met een verminderde nierfunctie, aard van de gelijktijdig gebruikte antistollingsmedicatie (aspirine, thienopyridines).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100%). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde $C_{\max}$ -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse subcutane toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na 3 tot 4 dagen met een 1,3-voudige toename in $C_{\max}$ en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) en $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinux plasmaconcentraties als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombineeiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6% tot 97,0% in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan ATIII, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Metabolisme

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Excretie/Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie.

Oudere patiënten

De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedisch-chirurgische ingreep ondergingen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar.

Nierinsufficiëntie

Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld 2 keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer 5 keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Geslacht

Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras

Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Lichaamsgewicht

De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9% toename per 10 kg).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van toxiciteitseffecten op reproductie, vanwege een beperkte blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag Quixidar niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Indien natriumfondaparinux wordt toegevoegd aan een mini-infuuszak met een 0,9% zoutoplossing, dient de ontstane oplossing bij voorkeur direct via een infuus toegediend te worden. Deze oplossing kan echter gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en een bromobutyl of chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Quixidar is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten met een blauw automatisch veiligheidssysteem. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit. Intraveneuze toediening dient via een bestaande intraveneuze lijn te gebeuren, direct of door middel van een kleine hoeveelheid (25 of 50 ml) 0,9% zoutoplossing in een mini-infuuszak.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening via een subcutane injectie zijn opgenomen in de bijsluiter.

Het naaldbeveiligingssysteem van Quixidar voorgevulde spuiten is ontworpen om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/001-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 21 maart 2002
Datum van laatste hernieuwing: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quixidar 5 mg/0,4 ml, oplossing voor injectie, voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 5 mg natriumfondaparinux in 0,4 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen): bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) en behandeling van acute longembolie (PE), behalve bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten die een trombolyse of een pulmonaire embolectomie moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van fondaparinux is 7,5 mg (patiënten met lichaamsgewicht ≥ 50 , ≤ 100 kg) toegediend eenmaal per dag via subcutane injectie. Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg, is de aanbevolen dosis 5 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg, is de aanbevolen dosis 10 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens 5 dagen en tot er een adequate orale anticoagulatietherapie is ingesteld (INR (International Normalized Ratio) 2 tot 3). Er dient zo snel mogelijk een gelijktijdige orale anticoagulatietherapie te worden opgestart, gewoonlijk binnen de 72 uur. De gemiddelde toedieningsduur in de klinische studies was 7 dagen en de klinische ervaring met behandelingen langer dan 10 dagen is beperkt.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist. Bij patiënten ≥ 75 jaar, dient fondaparinux met voorzorg te worden gebruikt, aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Fondaparinux dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring in de populatie van patiënten met zowel een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Men kan in deze patiëntenpopulatie, na de initiële dagdosis van 10 mg, een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.4).

Fondaparinux dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Kinderen

Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen;
- actieve klinisch significante bloeding;
- acute bacteriële endocarditis;
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 30 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met fondaparinux bij hemodynamisch instabiele patiënten en geen ervaring bij patiënten die een trombolyse, een embolectomie of een plaatsing van een vena cava filter moeten ondergaan.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. plaatjesaantal < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Zoals voor de andere anticoagulantia, moet fondaparinux met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die recent (< 3 dagen) een chirurgische ingreep hebben ondergaan en slechts wanneer chirurgische hemostase bewerkstelligd is.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoiden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien tijdens de behandeling van VTE (veneuze trombo-embolie) gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfinpyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / Epidurale anesthesie

Bij patiënten die fondaparinux krijgen voor de behandeling van VTE eerder dan voor profylaxe, mag er geen spinale/epidurale anesthesie toegepast worden in geval van chirurgische procedures.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE en < 65 jaar, tussen 65 en 75 jaar en > 75 jaar oud, was respectievelijk 3,0%, 4,5% en 6,5%. De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,5%, 3,6% en 8,3%, terwijl de frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE respectievelijk 5,5%, 3,6% en 7,4% waren. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

De klinische ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg is beperkt. Fondaparinux, gedoseerd op 5 mg per dag, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het risico op bloedingen stijgt met een verminderende nierfunctie. Het is bekend dat Fondaparinux vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE met een normale nierfunctie, met een weinig, matig en ernstig verminderde nierfunctie, waren respectievelijk 3,0% (34/1.132), 4,4% (32/733) en 6,6% (21/318) en 14,5% (8/55). De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) en 11,1% (2/18). De frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE waren respectievelijk 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,16% (18/162) en 10,7% (3/28). Fondaparinux is gecontraïndiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan degene die geëvalueerd werd tijdens klinisch onderzoek (gemiddeld 7 dagen) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er is geen ervaring met de populatie van patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierfunctievermindering (creatinineklaring 30-50 ml/min). Fondaparinux moet met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt worden. Na de initiële dagdosis van 10 mg, kan men een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gebruik van fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden overwogen omwille van een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een tekort aan stollingsfactoren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Fondaparinux bindt zich niet aan plaatjesfactor 4 en vertoont geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II. De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet bestudeerd bij patiënten met HIT Type II.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek. 4.4).

In de klinische studies uitgevoerd met fondaparinux, vertoonden de orale anticoagulantia (warfarine) geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux; bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

De plaatjesaggregatieremmers (acetylsalicylzuur), de NSAIDs (piroxicam) en digoxine vertoonden geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de bloedingstijd tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens bekend over blootstelling van zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fondaparinux werd geëvalueerd bij 2.517 patiënten die behandeld werden voor veneuze trombo-embolie en behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen. De meest frequente bijwerkingen waren bloedingscomplicaties (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die door de onderzoeker werden gemeld met een op zijn minst mogelijke relatie met fondaparinux, worden gepresenteerd per frequentiegroep (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$) en binnen elke orgaanklasse naar afnemende ernst; deze bijwerkingen moeten in de chirurgische en medische context worden geïnterpreteerd.

Systeemorgaanklasse	Bijwerkingen bij patiënten behandeld voor VTE ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> bloeding (gastro-intestinaal, hematurie, hematoom, epistaxis, hemoptyse, utero-vaginale bloeding, hemartrose, oogbloeding, purpura, blauwe plekken) <i>Soms:</i> anemie, trombocytopenie <i>Zelden:</i> andere bloedingen (hepatisch, retroperitoneaal, intracraniaal/intracerebraal), trombocytemie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Zelden:</i> allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zelden:</i> gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ²
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> hoofdpijn <i>Zelden:</i> duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	<i>Soms:</i> abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zelden:</i> erythemateuze huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Soms:</i> pijn, oedeem <i>Zelden:</i> reactie op de plaats van injectie

¹ Geïsoleerde bijwerkingen werden niet in acht genomen behalve indien ze medisch relevant waren.

² Npn staat voor niet-eiwitgebonden stikstof zoals ureum, urinezuur, aminozuren, enz.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of vers plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (antitrombine) gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan antitrombine potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door antitrombine. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de doses gebruikt voor de behandeling, heeft fondaparinux geen klinisch relevante invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bleedingstijd of fibrinolytische activiteit. Bij hogere doses kunnen lichte veranderingen in de aPTT optreden. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen significante invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

Fondaparinux kruisreageert niet met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Klinische studies

Het klinisch programma van fondaparinux bij de behandeling van veneuze trombo-embolie werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) aan te tonen. Meer dan 4.874 patiënten werden bestudeerd in de gecontroleerde Fase II en Fase III klinische studies.

Behandeling van diep veneuze trombose

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische DVT, werd fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag vergeleken met natrium enoxaparine 1 mg/kg SC tweemaal per dag. In totaal werden er 2192 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 26 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primair werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van enoxaparine (incidentie VTE respectievelijk 3,9% en 4,1%).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,1% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,2% van de patiënten onder enoxaparine.

Behandeling van longembolie

Een gerandomiseerde, open-label klinische studie werd uitgevoerd bij patiënten met een acute symptomatische PE. De diagnose werd bevestigd met objectieve testen (longscan, pulmonaire angiografie of spiraal CT-scan). Patiënten die een thrombolyse, een embolectomie of een vena cava filter nodig hadden, werden uitgesloten. De gerandomiseerde patiënten mochten vooraf behandeld zijn met UFH tijdens de screening maar patiënten die meer dan 24 uur behandeld waren met therapeutische doses anticoagulantia of met een ongecontroleerde hypertensie, werden uitgesloten. fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag werd vergeleken met een IV bolus niet-gefractioneerde heparine (5.000 IE) gevolgd door een continu IV-infuus waarvan de dosis werd aangepast om 1,5-2,5 maal boven de aPTT controlewaarde te blijven. Er werden in totaal 2.184 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 22 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met

regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van niet-gefractioneerde heparine (incidentie respectievelijk VTE 3,8% en 5,0%).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,3% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,1% van de patiënten onder niet-gefractioneerde heparine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van fondaparinux is afgeleid van de fondaparinux plasmaconcentraties bepaald via de anti-factor Xa activiteit. Enkel fondaparinux kan gebruikt worden voor de ijking van de anti-X_a bepaling (de internationale standaarden voor heparine of LMWH zijn niet geschikt voor deze toepassing). Hierdoor zijn de concentraties van fondaparinux uitgedrukt in milligrammen (mg).

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100%). Na een eenmalige subcutane injectie van Quixidar 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde $C_{\max}$ -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na 3 tot 4 dagen met een 1,3-voudige toename in $C_{\max}$ en AUC.

Na behandeling met Quixidar 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) en $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinux plasmaconcentraties als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Bij de behandeling van DVT en PE waarbij de patiënten Quixidar 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht 50-100 kg inclusief) en 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) eenmaal per dag krijgen, bieden de volgens het lichaamsgewicht aangepaste doses een vergelijkbare blootstelling over alle gewichtscategorieën. De berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux bij patiënten met VTE die het voorgestelde dosisschema van fondaparinux eenmaal per dag krijgen, zijn: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) en $C_{\min}$ (mg/l) - 0,52 (45 %). De bijhorende 5^e en 95^{ste} percentielen zijn respectievelijk, 0,97 and 1,92 voor $C_{\max}$ (mg/l) and 0,24 and 0,95 voor $C_{\min}$ (mg/l).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombineeiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6% tot 97,0% in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan antitrombine, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Metabolisme

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Excretie/Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde, oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie.

Oudere patiënten

De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Nierinsufficiëntie

Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld 2 keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer 5 keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Lichaamsgewicht

De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9% toename per 10 kg).

Geslacht

Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras

Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. De toxiciteit bij herhaalde dosering en de reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico aangetoond, maar gaven geen voldoende documentatie voor veiligheidsmarges vanwege een te geringe blootstelling in diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en zijn afgesloten met een chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Quixidar 5 mg/0,4 ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten met een oranje automatisch veiligheidssysteem. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiters.

De voorgevulde spuiten van Quixidar zijn ontworpen met een automatisch naaldbeveiligingssysteem om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 21 maart 2002

Datum van laatste hernieuwing: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml, oplossing voor injectie, voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 7,5 mg natriumfondaparinux in 0,6 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen): bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) en behandeling van acute longembolie (PE), behalve bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten die een trombolyse of een pulmonaire embolectomie moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van fondaparinux is 7,5 mg (patiënten met lichaamsgewicht ≥ 50 , ≤ 100 kg) toegediend eenmaal per dag via subcutane injectie. Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg, is de aanbevolen dosis 5 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg, is de aanbevolen dosis 10 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens 5 dagen en tot er een adequate orale anticoagulatetherapie is ingesteld (INR (International Normalized Ratio) 2 tot 3). Er dient zo snel mogelijk een gelijktijdige orale anticoagulatetherapie te worden opgestart, gewoonlijk binnen de 72 uur. De gemiddelde toedieningsduur in de klinische studies was 7 dagen en de klinische ervaring met behandelingen langer dan 10 dagen is beperkt.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist. Bij patiënten ≥ 75 jaar, dient fondaparinux met voorzorg te worden gebruikt, aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Fondaparinux dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring in de populatie van patiënten met zowel een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Men kan in deze patiëntenpopulatie, na de initiële dagdosis van 10 mg, een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.4).

Fondaparinux dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Kinderen

Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen;
- actieve klinisch significante bloeding;
- acute bacteriële endocarditis;
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 30 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met fondaparinux bij hemodynamisch instabiele patiënten en geen ervaring bij patiënten die een trombolyse, een embolectomie of een plaatsing van een vena cava filter moeten ondergaan.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. plaatjesaantal < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Zoals voor de andere anticoagulantia, moet fondaparinux met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die recent (< 3 dagen) een chirurgische ingreep hebben ondergaan en slechts wanneer chirurgische hemostase bewerkstelligd is.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoiden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien tijdens de behandeling van VTE (veneuze trombo-embolie) gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfinpyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / Epidurale anesthesie

Bij patiënten die fondaparinux krijgen voor de behandeling van VTE eerder dan voor profylaxe, mag er geen spinale/epidurale anesthesie toegepast worden in geval van chirurgische procedures.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE en < 65 jaar, tussen 65 en 75 jaar en > 75 jaar oud, was respectievelijk 3,0%, 4,5% en 6,5%. De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,5%, 3,6% en 8,3%, terwijl de frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE respectievelijk 5,5%, 3,6% en 7,4% waren. Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

De klinische ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg is beperkt. Quixidar, gedoseerd op 5 mg per dag, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het risico op bloedingen stijgt met een verminderende nierfunctie. Het is bekend dat Fondaparinux vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE met een normale nierfunctie, met een weinig, matig en ernstig verminderde nierfunctie, waren respectievelijk 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733) en 6,6% (21/318) en 14,5% (8/55). De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) en 11,1% (2/18). De frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE waren respectievelijk 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,16% (18/162) en 10,7% (3/28).

Fondaparinux is gecontraïndiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan degene die geëvalueerd werd tijdens klinisch onderzoek (gemiddeld 7 dagen) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er is geen ervaring met de populatie van patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierfunctievermindering (creatinineklaring 30-50 ml/min). fondaparinux moet met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt worden. Na de initiële dagdosis van 10 mg, kan men een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gebruik van fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden overwogen omwille van een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een tekort aan stollingsfactoren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Fondaparinux bindt zich niet aan plaatjesfactor 4 en vertoont geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II. De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet bestudeerd bij patiënten met HIT Type II.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek. 4.4).

In de klinische studies uitgevoerd met fondaparinux, vertoonden de orale anticoagulantia (warfarine) geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux; bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

De plaatjesaggregatieremmers (acetylsalicylzuur), de NSAIDs (piroxicam) en digoxine vertoonden geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de bloedingstijd tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens bekend over blootstelling van zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fondaparinux werd geëvalueerd bij 2.517 patiënten die behandeld werden voor veneuze trombo-embolie en behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen. De meest frequente bijwerkingen waren bloedingscomplicaties (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die door de onderzoeker werden gemeld met een op zijn minst mogelijke relatie met fondaparinux, worden gepresenteerd per frequentiegroep (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100 < 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$) en binnen elke orgaanklasse naar afnemende ernst; deze bijwerkingen moeten in de chirurgische en medische context worden geïnterpreteerd.

Systeemorgaanklasse	Bijwerkingen bij patiënten behandeld voor VTE ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: bloeding (gastro-intestinaal, hematurie, hematoom, epistaxis, hemoptyse, utero-vaginale bloeding, hemartrose, oogbloeding, purpura, blauwe plekken) Soms: anemie, trombocytopenie Zelden: andere bloedingen (hepatisch, retroperitoneaal, intracraniaal/intracerebraal), trombocytemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden: allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden: gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ²
Zenuwstelselaandoeningen	Soms: hoofdpijn Zelden: duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms: misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	Soms: abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden: erythemateuzehuiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn, oedeem Zelden: reactie op de plaats van injectie

¹ Geïsoleerde bijwerkingen werden niet in acht genomen behalve indien ze medisch relevant waren.

² Npn staat voor niet eiwitgebonden stikstof zoals ureum, urinezuur, aminozuren, enz.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of vers plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (antitrombine)

gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan antitrombine potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door antitrombine. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de doses gebruikt voor de behandeling, heeft fondaparinux geen klinisch relevante invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bleedingstijd of fibrinolytische activiteit. Bij hogere doses kunnen lichte veranderingen in de aPTT optreden. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen significante invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

Fondaparinux kruisreageert niet met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Klinische studies

Het klinisch programma van fondaparinux bij de behandeling van veneuze trombo-embolie werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) aan te tonen. Meer dan 4.874 patiënten werden bestudeerd in de gecontroleerde Fase II en Fase III klinische studies.

Behandeling van diep veneuze trombose

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische DVT, werd fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag vergeleken met natrium enoxaparine 1mg/kg SC tweemaal per dag. In totaal werden er 2192 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 26 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van enoxaparine (incidentie VTE respectievelijk 3,9% en 4,1%).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,1% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,2% van de patiënten onder enoxaparine.

Behandeling van longembolie

Een gerandomiseerde, open-label klinische studie werd uitgevoerd bij patiënten met een acute symptomatische PE. De diagnose werd bevestigd met objectieve testen (longscan, pulmonaire angiografie of spiraal CT-scan). Patiënten die een trombolysie, een embolectomie of een vena cava filter nodig hadden, werden uitgesloten. De gerandomiseerde patiënten mochten vooraf behandeld zijn met UFH tijdens de screening maar patiënten die meer dan 24 uur behandeld waren met therapeutische doses anticoagulantia of met een ongecontroleerde hypertensie, werden uitgesloten. Fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag werd vergeleken met een IV bolus niet-gefractioneerde heparine (5.000 IE) gevolgd door een continu IV-infuus waarvan de dosis werd aangepast om 1,5-2,5 maal boven de aPTT controlewaarde te blijven. Er werden in totaal 2184 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 22 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux

bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van niet-gefractioneerde heparine (incidentie respectievelijk VTE 3,8% en 5,0%).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,3% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,1% van de patiënten onder niet-gefractioneerde heparine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van fondaparinux is afgeleid van de fondaparinux plasmaconcentraties bepaald via de anti-factor Xa activiteit. Enkel fondaparinux kan gebruikt worden voor de ijking van de anti-X_a bepaling (de internationale standaarden voor heparine of LMWH zijn niet geschikt voor deze toepassing). Hierdoor zijn de concentraties van fondaparinux uitgedrukt in milligrammen (mg).

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100%). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde $C_{\max}$ -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na 3 tot 4 dagen met een 1,3-voudige toename in $C_{\max}$ en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) en $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinux plasmaconcentraties als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Bij de behandeling van DVT en PE waarbij de patiënten fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht 50-100 kg inclusief) en 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) eenmaal per dag krijgen, bieden de volgens het lichaamsgewicht aangepaste doses een vergelijkbare blootstelling over alle gewichtscategorieën. De berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux bij patiënten met VTE die het voorgestelde dosisschema van fondaparinux eenmaal per dag krijgen, zijn: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) en $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). De bijhorende 5^e en 95^{ste} percentielen zijn respectievelijk, 0,97 and 1,92 voor $C_{\max}$ (mg/l) and 0,24 and 0,95 voor $C_{\min}$ (mg/l).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombineeiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6% tot 97,0% in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan antitrombine, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Metabolisme

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Excretie/Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde, oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie.

Oudere patiënten

De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Nierinsufficiëntie

Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld 2 keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer 5 keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Lichaamsgewicht

De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9% toename per 10 kg).

Geslacht

Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras

Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. De toxiciteit bij herhaalde dosering en de reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico aangetoond, maar gaven geen voldoende documentatie voor veiligheidsmarges vanwege een te geringe blootstelling in diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en zijn afgesloten met een chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Fondaparinux 7,5 mg/0,6 ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten met een magenta automatisch veiligheidssysteem. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

De voorgevulde spuiten van Quixidar zijn ontworpen met een automatisch naaldbeveiligingssysteem om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 21 maart 2002

Datum van laatste hernieuwing: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quixidar 10 mg/0,8 ml, oplossing voor injectie, voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 10 mg natriumfondaparinux in 0,8 ml oplossing voor injectie.

Hulpstof(fen): bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) en behandeling van acute longembolie (PE), behalve bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten die een trombolyse of een pulmonaire embolectomie moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van fondaparinux is 7,5 mg (patiënten met lichaamsgewicht ≥ 50 , ≤ 100 kg) toegediend eenmaal per dag via subcutane injectie. Bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg, is de aanbevolen dosis 5 mg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg, is de aanbevolen dosis 10 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens 5 dagen en tot er een adequate orale anticoagulatietherapie is ingesteld (INR (International Normalized Ratio) 2 tot 3). Er dient zo snel mogelijk een gelijktijdige orale anticoagulatietherapie te worden opgestart, gewoonlijk binnen de 72 uur. De gemiddelde toedieningsduur in de klinische studies was 7 dagen en de klinische ervaring met behandelingen langer dan 10 dagen is beperkt.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist. Bij patiënten ≥ 75 jaar, dient fondaparinux met voorzorg te worden gebruikt, aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd. (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Fondaparinux dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring in de populatie van patiënten met zowel een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Men kan in deze patiëntenpopulatie, na de initiële dagdosis van 10 mg, een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.4).

Fondaparinux dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient fondaparinux met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Kinderen

Fondaparinux wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 17 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Fondaparinux wordt via een diepe subcutane injectie toegediend terwijl de patiënt ligt. De injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden tussen de linker en rechter anterolaterale en de linker en rechter posterolaterale buikwand. Om verlies van geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van de voorgevulde spuit, dient de luchtbel in de spuit niet te worden verwijderd vóór de injectie. De naald dient in zijn volle lengte loodrecht te worden ingebracht in een huidplooi die wordt vastgehouden tussen duim en wijsvinger; de huidplooi moet worden vastgehouden gedurende de hele injectie.

Voor meer instructies over gebruik, behandeling en verwijdering zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen;
- actieve klinisch significante bloeding;
- acute bacteriële endocarditis;
- ernstige nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring < 30 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fondaparinux is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met fondaparinux bij hemodynamisch instabiele patiënten en geen ervaring bij patiënten die een trombolyse, een embolectomie of een plaatsing van een vena cava filter moeten ondergaan.

Bloedingen

Fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals patiënten met congenitale of verworven bloedingsstoornissen (bijv. plaatjesaantal < 50.000/mm³), een actieve ulcererende gastrointestinale aandoening, een recente intracraniale bloeding of kort na een hersen-, ruggenmerg- of oogoperatie en bij speciale patiëntengroepen zoals hieronder beschreven.

Zoals voor de andere anticoagulantia, moet fondaparinux met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die recent (< 3 dagen) een chirurgische ingreep hebben ondergaan en slechts wanneer chirurgische hemostase bewerkstelligd is.

Geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken mogen niet tegelijkertijd met fondaparinux gebruikt worden. Hieronder vallen desirudine, fibrinolytische agentia, GP IIb/IIIa receptorantagonisten, heparine, heparinoïden en laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH). Indien tijdens de behandeling van VTE (veneuze trombo-embolie) gelijktijdige therapie met een vitamine-K-antagonist nodig is, dient dit te worden toegediend in overeenstemming met de informatie van rubriek 4.5. Bij het gebruik van andere plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, sulfinpyrazon, ticlopidine of clopidogrel), en NSAIDs moet voorzichtigheid worden betracht. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dan is nauwgezette controle aangewezen.

Spinale / Epidurale anesthesie

Bij patiënten die fondaparinux krijgen voor de behandeling van VTE eerder dan voor profylaxe, mag er geen spinale/epidurale anesthesie toegepast worden in geval van chirurgische procedures.

Oudere patiënten

Oudere patiënten hebben een verhoogd bloedingsrisico. Aangezien de nierfunctie in het algemeen afneemt met de leeftijd, kunnen oudere patiënten een verminderde uitscheiding en een verhoogde blootstelling aan fondaparinux hebben (zie rubriek 5.2). Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE en < 65 jaar, tussen 65 en 75 jaar en > 75 jaar oud, was respectievelijk 3,0%, 4,5% en 6,5%. De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,5%, 3,6% en 8,3%, terwijl de frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE respectievelijk 5,5%, 3,6% en 7,4% waren. fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

Laag lichaamsgewicht

De klinische ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg is beperkt. Fondaparinux, gedoseerd op 5 mg per dag, moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het risico op bloedingen stijgt met een verminderende nierfunctie. Het is bekend dat Fondaparinux vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Het optreden van bloedingen bij patiënten met het aanbevolen behandelingsschema ter behandeling van DVT of PE met een normale nierfunctie, met een weinig, matig en ernstig verminderde nierfunctie, waren respectievelijk 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733) en 6,6% (21/318) en 14,5% (8/55). De overeenkomstige frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met enoxaparin ontvingen voor de behandeling van DVT, waren respectievelijk 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) en 11,1% (2/18). De frequenties bij patiënten die het aanbevolen behandelingsschema met ongefractioneerde heparines ontvingen voor de behandeling van PE waren respectievelijk 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,16% (18/162) en 10,7% (3/28).

Fondaparinux is gecontraïndiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan deze die geëvalueerd werd tijdens klinisch onderzoek (gemiddeld 7 dagen) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er is geen ervaring met de populatie van patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 100 kg) en matige nierfunctievermindering (creatinineklaring 30-50 ml/min). Fondaparinux moet met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt worden. Na de initiële dagdosis van 10 mg, kan men een dosisvermindering tot 7,5 mg overwegen, gebaseerd op de farmacokinetische modellen (zie rubriek 4.2).

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gebruik van fondaparinux dient met voorzichtigheid te worden overwogen omwille van een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een tekort aan stollingsfactoren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Fondaparinux bindt zich niet aan plaatjesfactor 4 en vertoont geen kruisreactie met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II. De werkzaamheid en veiligheid van fondaparinux zijn niet bestudeerd bij patiënten met HIT Type II.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het bloedingsrisico is verhoogd bij gelijktijdige toediening van fondaparinux en geneesmiddelen die een verhoogd bloedingsrisico kunnen veroorzaken (zie rubriek. 4.4).

In de klinische studies uitgevoerd met fondaparinux, vertoonden de orale anticoagulantia (warfarine) geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux; bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

De plaatjesaggregatieremmers (acetylsalicylzuur), de NSAIDs (piroxicam) en digoxine vertoonden geen interactie met de farmacokinetiek van fondaparinux. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen invloed op de bloedingstijd tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur of piroxicam, noch op de farmacokinetiek van digoxine in steady state.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens bekend over blootstelling van zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en de postnatale ontwikkeling, vanwege de beperkte blootstelling. Fondaparinux dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Fondaparinux wordt uitgescheiden in rattenmelk, maar het is niet bekend of fondaparinux wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met fondaparinux. Orale absorptie bij het kind is echter onwaarschijnlijk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van fondaparinux werd geëvalueerd bij 2.517 patiënten die behandeld werden voor veneuze trombo-embolie en behandeld met fondaparinux gedurende gemiddeld 7 dagen. De meest frequente bijwerkingen waren bloedingscomplicaties (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die door de onderzoeker werden gemeld met een op zijn minst mogelijke relatie met fondaparinux, worden gepresenteerd per frequentiegroep (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$) en binnen elke orgaanklasse naar afnamende ernst; deze bijwerkingen moeten in de chirurgische en medische context worden geïnterpreteerd.

Systeemorgaanklasse	Bijwerkingen bij patiënten behandeld voor VTE ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: bloeding (gastro-intestinaal, hematurie, hematoom, epistaxis, hemoptyse, utero-vaginale bloeding, hemartrose, oogbloeding, purpura, blauwe plekken) Soms: anemie, trombocytopenie Zelden: andere bloedingen (hepatisch, retroperitoneaal, intracraniaal/intracerebraal), trombocytemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden: allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden: gestegen niet-eiwitgebonden stikstof (Npn) ²
Zenuwstelselaandoeningen	Soms: hoofdpijn Zelden: duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms: misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	Soms: abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden: erythemateuze huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn, oedeem Zelden: reactie op de plaats van injectie

¹ Geïsoleerde bijwerkingen werden niet in acht genomen behalve indien ze medisch relevant waren.

² Npn staat voor niet eiwitgebonden stikstof zoals ureum, urinezuur, aminozuren, enz.

4.9 Overdosering

Fondaparinux kan in een hogere dan de aanbevolen dosering leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Er is geen antidotum tegen fondaparinux bekend.

Bij overdosering gepaard gaande met bloedingscomplicaties, dient de behandeling te worden gestopt en de hoofdoorzaak te worden gezocht. Passende therapie, zoals chirurgische hemostase, bloed- of vers plasmatransfusie of plasmaferese moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen.
ATC code: B01AX05.

Farmacodynamische effecten

Fondaparinux is een synthetische en selectieve remmer van geactiveerd Factor X (Xa). De antitrombotische activiteit van fondaparinux is het resultaat van een antitrombine III (antitrombine)

gemedieerde selectieve inhibitie van Factor Xa. Door selectieve binding aan antitrombine potentieert fondaparinux (ongeveer 300 keer) de intrinsieke neutralisatie van Factor Xa door antitrombine. De neutralisatie van Factor Xa onderbreekt de bloedstollingscascade en inhibeert zowel de trombinevorming als de trombusformatie. Fondaparinux inactieveert trombine (geactiveerd Factor II) niet en heeft geen effect op bloedplaatjes.

Bij de doses gebruikt voor de behandeling, heeft fondaparinux geen klinisch relevante invloed op routine-coagulatietesten zoals geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), geactiveerde stollingstijd (ACT) of protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) testen in plasma, noch op bleedingstijd of fibrinolytische activiteit. Bij hogere doses kunnen lichte veranderingen in de aPTT optreden. Bij de dosis van 10 mg die gebruikt werd in de interactiestudies, had fondaparinux geen significante invloed op de antistollingsactiviteit (INR) van warfarine.

Fondaparinux kruisreageert niet met sera van patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

Klinische studies

Het klinisch programma van fondaparinux bij de behandeling van veneuze trombo-embolie werd ontworpen om de werkzaamheid van fondaparinux bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) aan te tonen. Meer dan 4.874 patiënten werden bestudeerd in de gecontroleerde Fase II en Fase III klinische studies.

Behandeling van diep veneuze trombose

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische DVT, werd fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag vergeleken met natrium enoxaparine 1mg/kg SC tweemaal per dag. In totaal werden er 2.192 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 26 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van enoxaparine (incidentie VTE respectievelijk 3,9% en 4,1%).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,1% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,2% van de patiënten onder enoxaparine.

Behandeling van longembolie

Een gerandomiseerde, open-label klinische studie bij patiënten met een bevestigde diagnose van acute symptomatische PE werd uitgevoerd bij patiënten met een acute symptomatische PE. De diagnose werd bevestigd met objectieve testen (longscan, pulmonaire angiografie of spiraal CT-scan). Patiënten die een trombolysen, een embolectomie of een vena cava filter nodig hadden, werden uitgesloten. De gerandomiseerde patiënten mochten vooraf behandeld zijn met UFH tijdens de screening maar patiënten die meer dan 24 uur behandeld waren met therapeutische doses anticoagulantia of met een ongecontroleerde hypertensie, werden uitgesloten. Fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht ≥ 50kg, ≤ 100 kg) of 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) SC eenmaal per dag werd vergeleken met een IV bolus niet-gefractioneerde heparine (5.000 IE) gevolgd door een continu IV-infuus waarvan de dosis werd aangepast om 1,5-2,5 maal boven de aPTT controlewaarde te blijven. Er werden in totaal 2184 patiënten behandeld; in beide groepen werden de patiënten gedurende minstens 5 dagen en tot maximaal 22 dagen (gemiddeld 7 dagen) behandeld. Beide behandelingsgroepen kregen een behandeling met vitamine-K-antagonisten die gewoonlijk werd opgestart binnen de 72 uur na de eerste toediening van de studiemedicatie en die gedurende 90 ± 7 dagen werd voortgezet, met regelmatige dosisaanpassingen om een INR van 2-3 te verkrijgen. Het primaire werkzaamheidscriterium was het gemengd criterium van bevestigde symptomatische recidiverende niet-fatale VTE en fatale VTE die gerapporteerd werden tot dag 97. De behandeling

met fondaparinux bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van niet-gefractioneerde heparine (incidentie respectievelijk VTE 3,8% en 5,0%).

Majeure bloedingen tijdens de initiële behandelingsperiode werden waargenomen bij 1,3% van de patiënten onder fondaparinux in vergelijking met 1,1% van de patiënten onder niet-gefractioneerde heparine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van fondaparinux is afgeleid van de fondaparinux plasmaconcentraties bepaald via de anti-factor Xa activiteit. Enkel fondaparinux kan gebruikt worden voor de ijking van de anti-X_a bepaling (de internationale standaarden voor heparine of LMWH zijn niet geschikt voor deze toepassing). Hierdoor zijn de concentraties van fondaparinux uitgedrukt in milligrammen (mg).

Absorptie

Na subcutane toediening wordt fondaparinux compleet en snel geabsorbeerd (absolute biobeschikbaarheid 100%). Na een eenmalige subcutane injectie van fondaparinux 2,5 mg bij jonge gezonde personen wordt de piekconcentratie in het plasma (gemiddelde $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van de helft van de gemiddelde $C_{\max}$ -waarde worden 25 minuten na toediening bereikt.

Bij oudere gezonde personen is na subcutane toediening de farmacokinetiek van fondaparinux lineair in het bereik van 2 tot 8 mg. Na eenmaal daagse toediening worden steady state plasmaspiegels bereikt na 3 tot 4 dagen met een 1,3-voudige toename in $C_{\max}$ en AUC.

Na behandeling met fondaparinux 2,5 mg eenmaal daags van patiënten die een heupvervangingsoperatie ondergingen, waren de berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) en $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). Bij patiënten met een heupfractuur zijn, geassocieerd aan hun hogere leeftijd, de steady state fondaparinux plasmaconcentraties als volgt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Bij de behandeling van DVT en PE waarbij de patiënten fondaparinux 5 mg (lichaamsgewicht < 50 kg), 7,5 mg (lichaamsgewicht 50-100 kg inclusief) en 10 mg (lichaamsgewicht > 100 kg) eenmaal per dag krijgen, bieden de volgens het lichaamsgewicht aangepaste doses een vergelijkbare blootstelling over alle gewichtscategorieën. De berekende gemiddelde (CV%) steady state farmacokinetische parameters van fondaparinux bij patiënten met VTE die het voorgestelde dosisschema van fondaparinux eenmaal per dag krijgen, zijn: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) en $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). De bijhorende 5^e en 95^{ste} percentielen zijn respectievelijk, 0,97 and 1,92 voor $C_{\max}$ (mg/l) and 0,24 and 0,95 voor $C_{\min}$ (mg/l).

Distributie

Het distributievolume van fondaparinux is beperkt (7-11 liter). Fondaparinux wordt *in vitro* grotendeels en specifiek gebonden aan het antitrombineeiwit, met een dosisafhankelijke plasmaconcentratiebinding (98,6% tot 97,0% in de concentratierange van 0,5 tot 2 mg/l). Fondaparinux bindt niet significant aan andere plasma-eiwitten, inclusief plaatjesfactor 4 (PF4).

Aangezien fondaparinux zich niet significant bindt aan andere plasma-eiwitten dan antitrombine, zijn er geen interacties te verwachten van fondaparinux met andere geneesmiddelen door verdringing van de eiwitbinding.

Metabolisme

Hoewel niet volledig geëvalueerd, zijn er geen aanwijzingen dat fondaparinux wordt gemetaboliseerd en zijn er in het bijzonder geen aanwijzingen voor de vorming van actieve metabolieten.

Fondaparinux remt de CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4) *in vitro* niet. Derhalve is het niet te verwachten dat fondaparinux *in vivo* interfereert met andere geneesmiddelen door inhibitie van CYP-gemedieerd metabolisme.

Excretie/Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 17 uur bij gezonde jonge personen en ongeveer 21 uur bij gezonde, oudere personen. Fondaparinux wordt door de nieren voor 64-77% uitgescheiden als onveranderde verbinding.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Fondaparinux is niet onderzocht bij deze populatie.

Oudere patiënten

De nierfunctie kan verminderen met de leeftijd en daardoor kan de uitscheidingscapaciteit van fondaparinux verminderd zijn bij ouderen. Bij patiënten > 75 jaar die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, was de geschatte plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager dan bij patiënten < 65 jaar. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Nierinsufficiëntie

Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min) die een orthopedische ingreep ondergingen en die fondaparinux 2,5 mg, eenmaal daags toegediend kregen, is de plasmaklaring 1,2 tot 1,4 keer lager bij patiënten met een geringe vermindering van de nierfunctie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) en gemiddeld 2 keer lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de plasmaklaring ongeveer 5 keer lager dan bij een normale nierfunctie. De bijbehorende terminale halfwaardetijden waren 29 uur bij patiënten met matige en 72 uur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een vergelijkbaar patroon wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden voor DVT en PE.

Lichaamsgewicht

De plasmaklaring van fondaparinux neemt toe met het lichaamsgewicht (9% toename per 10 kg).

Geslacht

Er zijn geen geslachtsgebonden verschillen gevonden na correctie voor het lichaamsgewicht.

Ras

Mogelijke farmacokinetische verschillen als gevolg van verschillen in ras zijn niet prospectief onderzocht. Studies gedaan bij gezonde Aziatische (Japanse) personen lieten echter geen veranderd farmacokinetisch profiel zien vergeleken met gezonde blanke personen. Zo werden evenmin verschillen in plasmaklaring gevonden tussen zwarte en blanke patiënten die een orthopedische operatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fondaparinux is niet onderzocht bij leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. De toxiciteit bij herhaalde dosering en de reproductietoxiciteit hebben geen speciaal risico aangetoond, maar gaven geen voldoende documentatie voor veiligheidsmarges vanwege een te geringe blootstelling in diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glas. De cilinder (1 ml) is voorzien van een 27 gauge x 12,7 mm naald en zijn afgesloten met een chlorobutyl elastomeer zuigerdopje.

Quixidar 10 mg/0,8 ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuit met een violet automatisch veiligheidssysteem. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De subcutane injectie wordt op dezelfde wijze toegediend als met een klassieke spuit.

Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring.

Instructies voor zelftoediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

De voorgevulde spuit van Quixidar zijn ontworpen met een automatisch naaldbeveiligingssysteem om te voorkomen dat men zich na de injectie aan de naald kan prikken.

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dit geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 21 maart 2002

Datum van laatste hernieuwing: 21 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De vergunninghouder dient zich ervan te overtuigen dat het farmacovigilantiesysteem, zoals omschreven in module 1.8.1. van de Marketing Authorisation Application (aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen) versie juni 2006, in gebruik is en functioneert in de periode vóór en terwijl het product op de markt is.

Risicomanagementplan

De vergunninghouder verplicht zich de onderzoeken en aanvullende farmacovigilantie-activiteiten uit te voeren zoals gedetailleerd omschreven in het Farmacovigilantieplan, zoals overeengekomen in versie 1.2 van het Risicomanagementplan (RMP) dat is beschreven in module 1.8.2 van de Marketing Authorisation Application (aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen) en elke volgende update van het RMP door de CHMP akkoord is bevonden.

Zoals staat vastgelegd in de CHMP *Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use* dient de meest recente versie van het RMP tegelijkertijd te worden ingediend met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Bovendien dient een nieuw RMP ingediend te worden:

- Als er nieuwe informatie is ontvangen die van invloed kan zijn op de huidige veiligheidsinformatie, op het huidige farmacovigilantieplan of op activiteiten die de risico's kunnen minimaliseren.
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (farmacovigilantie of risicominimalisatie) wordt bereikt
- Op verzoek van de EMEA.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAMVAN HET GENEESMIDDEL**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml oplossing voor injectie
Natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Een voorgevulde spuit (0,3 ml) bevat 1,5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie. 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/005 - 2 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/006 - 7 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/007 - 10 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/008 - 20 voorgevulde spuiten.

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie
Natriumfondaparinux

3. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Een voorgevulde spuit (0,5 ml) bevat 2,5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie. 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan of intraveneus gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/001 - 2 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/002 - 7 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/003 - 10 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/004 - 20 voorgevulde spuiten.

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injectie
fondaparinux Na

SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quixidar 5 mg/0,4 ml oplossing voor injectie
Natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Een voorgevulde spuit (0,4 ml) bevat 5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie. 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lichaamsgewicht onder de 50 kg.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/009 - 2 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/010 - 7 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/011 - 10 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/018 - 20 voorgevulde spuiten.

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quixidar 5 mg/0,4 ml

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Quixidar 5 mg/0,4 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENSTE DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml oplossing voor injectie
Natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Een voorgevulde spuit (0,6 ml) bevat 7,5 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie. 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lichaamsgewicht van 50 tot 100 kg.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/012 - 2 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/013 - 7 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/014 - 10 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/019 - 20 voorgevulde spuiten.

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENSTE DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quixidar 10 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
Natriumfondaparinux

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Een voorgevulde spuit (0,8 ml) bevat 10 mg natriumfondaparinux.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie. 2 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 7 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 10 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.
Oplossing voor injectie. 20 voorgevulde spuiten met een automatische beveiliging.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Lichaamsgewicht boven de 100 kg.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/207/015 - 2 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/016 - 7 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/017 - 10 voorgevulde spuiten.
EU/1/02/207/020 - 20 voorgevulde spuiten.

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quixidar 10 mg/0,8 ml

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Quixidar 10 mg/0,8 ml injectie
fondaparinux Na

SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Chargenr.: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml oplossing voor injectie

Natriumfondaparinux

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde lijken te zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. **Wat is Quixidar en waarvoor wordt het gebruikt**
2. **Wat u moet weten voordat u Quixidar gebruikt**
3. **Hoe wordt Quixidar gebruikt**
4. **Mogelijke bijwerkingen**
5. **Hoe bewaart u Quixidar**
6. **Aanvullende informatie**

1. WAT IS QUIXIDAR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Quixidar is een geneesmiddel dat helpt om de vorming van bloedstolsels in bloedvaten te voorkomen (een antitrombotisch middel).

Quixidar bevat een synthetische stof genaamd natriumfondaparinux. Deze stof remt de werking van bloedstollingsfactor Xa ("tien-A") in het bloed, waardoor de vorming van ongewenste bloedstolsels (trombose) in de bloedvaten wordt tegengegaan.

Quixidar wordt gebruikt om:

- de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten van benen of longen te voorkomen in de periode na een orthopedische operatie, zoals een heup- of knie-operatie of na een buikoperatie
- de vorming van bloedstolsels te voorkomen tijdens en kort na een periode van beperkte beweeglijkheid door een acute ziekte.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U QUIXIDAR GEBRUIKT

Gebruik Quixidar niet:

- **als u allergisch (overgevoelig) bent** voor natriumfondaparinux of voor één van de andere bestanddelen van Quixidar;
- **als u een ernstige bloeding heeft;**
- **als u een bacteriële hartinfectie heeft;**
- **als u een zeer ernstige nierziekte heeft.**

→ Vertel uw arts als u denkt dat één van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien dit het geval is, dient u Quixidar **niet** te gebruiken.

Wees extra voorzichtig met Quixidar:

- **als u een verhoogde kans op ongecontroleerde bloedingen (hemorragie) heeft**, zoals bij:
 - een maagzweer

- **bloedstollingsstoornissen**
- een recente **hersenvloeding** (*intracraniale bloeding*)
- een **recente operatie** aan de hersenen, wervelkolom of ogen
- als u een ernstige leverziekte heeft;
- als u een nierziekte heeft;
- als u 75 jaar of ouder bent;
- als u minder dan 50 kg weegt.

→ **Vertel uw arts** als één van de bovenstaande gevallen op van toepassing is.

Kinderen

Quixidar is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 17 jaar.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt kopen. Sommigen andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Quixidar werkt beïnvloeden of kunnen worden beïnvloed door Quixidar.

Zwangerschap en borstvoeding

Quixidar dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Het wordt niet aangeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Quixidar. Als u **zwanger** bent, denkt zwanger te zijn, of als u **borstvoeding** geeft: → **vertel dit dan aan uw arts of apotheker.**

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Quixidar

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per dosering en is derhalve nagenoeg natriumvrij.

3. HOE WORDT QUIXIDAR GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van Quixidar nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is 2,5 mg eenmaal per dag, elke dag op ongeveer dezelfde tijd geïnjecteerd.

Indien u aan een nierziekte lijdt, kan de dosis worden verminderd tot 1,5 mg eenmaal per dag.

Hoe wordt Quixidar toegediend

- Quixidar wordt toegediend via een injectie onder de huid (*subcutaan*) in een huidplooï onderin de buikstreek. De spuiten zijn voorgevuld met precies de juiste dosering die u nodig hebt. Er zijn verschillende spuiten voor de doseringen van 2,5 mg en 1,5 mg. **Zie voor de stapsgewijze instructies verderop in deze bijsluiter.**
- Injecteer Quixidar **niet** in een spier

Hoe lang moet u Quixidar gebruiken

U moet Quixidar net zo lang gebruiken als uw arts het u heeft voorgeschreven, aangezien Quixidar het ontstaan van een ernstige complicatie voorkomt.

Wat u moet doen als u teveel Quixidar heeft geïnjecteerd

Neem zo snel mogelijk voor advies contact op met uw arts of apotheker in omdat er een verhoogde kans op een bloeding bestaat.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Quixidar te gebruiken

- **Injecteer de dosering direct als u eraan denkt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**
- Raadpleeg uw arts of apotheker **als u twijfelt wat u moet doen.**

Stop niet zonder overleg met het gebruik van Quixidar

Als u de behandeling stopt voordat uw arts dat heeft gezegd, dan heeft u een hogere kans op het ontwikkelen van een bloedstolsel in een bloedvat van uw been of longen. **Licht uw arts of apotheker in voordat u stopt.**

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Quixidar bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 100 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- **bloeding** (bijvoorbeeld op de plek van de operatie door een bestaande maagzweer, een bloedneus of bloedend tandvlees)
- **bloedarmoede** (een verlaging van het aantal rode bloedcellen).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 100 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- blauwe plekken of zwelling (*oedeem*)
- zich ziek voelen of overgeven (misselijkheid of braken)
- pijn op de borst
- buiten adem zijn
- uitslag of jeukende huid
- verlies van wondvocht uit de operatiewond
- koorts
- afname of toename van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van sommige stoffen (enzymen) die door de lever worden gemaakt.

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 1.000 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- allergische reactie
- inwendige bloeding in hersenen of buik
- angst of verwarring
- hoofdpijn
- flauwvallen of duizeligheid, lage bloeddruk
- sufheid of moeheid
- blozen
- hoesten
- pijn in de benen of pijn in de maag
- diarree of verstopping
- spijsverteringsstoornis
- wondinfectie
- toename van bilirubine in het bloed (een stof die door de lever wordt gemaakt)
- afname van het kaliumgehalte in het bloed

Als u bijwerkingen krijgt

→ **Wanneer één van de bijwerkingen ernstig of storend wordt** of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, **raadpleeg dan uw arts of apotheker**.

5. HOE BEWAART U QUIXIDAR

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Quixidar hoeft niet gekoeld bewaard te worden.

Gebruik Quixidar niet:

- na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de verpakking
- als u deeltjes constateert in de oplossing of als de oplossing is verkleurd
- als u constateert dat de spuit is beschadigd
- als u het harde beschermkapje van de naald van de spuit heeft verwijderd en de spuit niet meteen gebruikt.

Wegwerpen van spuiten

Geneesmiddelen en spuiten dienen **niet** weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Quixidar

- Het werkzame bestanddeel is 1,5 mg natriumfondaparinux in 0,3 ml oplossing voor injectie.
- De andere bestanddelen zijn natriumchloride, water voor injectie en zoutzuur en/of natriumhydroxide om de pH in te stellen.

Quixidar bevat geen enkel dierlijk product.

Hoe ziet Quixidar er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Quixidar is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor éénmalig gebruik, met een automatisch veiligheidssysteem dat dient om te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald zou prikken. Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООЛ
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

GSKCommercial 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

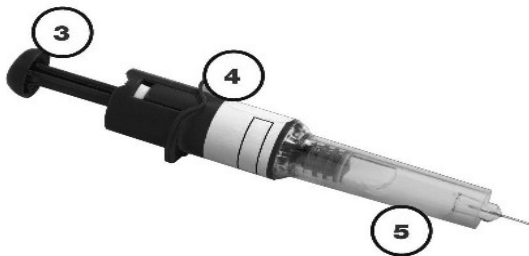
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Onderdelen van veiligheidsspuit

- ① Hard beschermkapje van de naald
- ② Kap
- ③ Zuiger
- ④ Vingergreep
- ⑤ Beschermhuls



Spuit VÓÓR GEBRUIK



Spuit NÁ GEBRUIK



STAPSGEWIJZE INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Instructies voor gebruik

1. Was uw handen goed met water en zeep. Afdrogen met een handdoek.

2. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of:

- de vervaldatum niet is verstreken
- de oplossing helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat
- de spuit niet geopend of beschadigd is

3. Ga zitten of liggen in een comfortabele positie.

Kies een plaats onderin de buikstreek, op ten minste 5 cm van de navel (foto A).

Wissel voor elke injectie de linker en rechter zijde van de onderste buikstreek af. Hiermee vermindert u het ongemak op de injectieplaats. Als een injectie onderin de buikstreek niet mogelijk is, raadpleeg dan uw verpleegkundige of arts voor instructies.



Foto A

4. Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

5. Houd de spuit goed vast in één hand.

Verwijder de kap die de zuiger beschermt door deze eraf te trekken (foto B).

Gooi de zuigerkap weg.

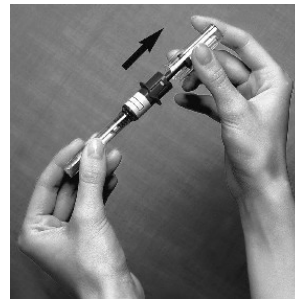


Foto B

6. Verwijder het harde beschermkapje van de naald door eerst te draaien en deze dan in een rechte lijn van de spuit af te trekken (foto C).

Gooi het harde beschermkapje weg.



Foto C

Let op

- **Raak de naald niet aan** en laat deze nergens mee in contact komen vóór de injectie.
- De aanwezigheid van een luchtbel in de spuit is normaal. **Probeer niet deze luchtbel te verwijderen vóór de injectie** - u kunt geneesmiddel verliezen als u dit doet.

7. Knijp voorzichtig in de schoongemaakte huid om een plooï te krijgen. Houd de huidplooï tussen duim en wijsvinger gedurende de hele injectie (foto D).

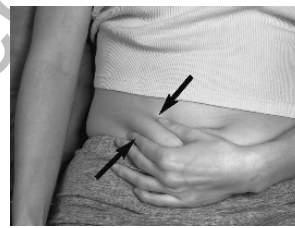


Foto D

8. Houd de spuit goed vast aan de vingergreep.

Steek de naald in zijn volle lengte in een rechte hoek in de huidplooï (foto E).



Foto E

9. Injecteer de GEHELE inhoud van de spuit door de zuiger zover mogelijk in te duwen. Hierdoor wordt het automatische naaldbeveiligingssysteem geactiveerd (foto F).



Foto F

10. Laat de zuiger los en de naald zal automatisch uit de huid komen en in de beschermhuls terugschieten, waarna de spuit permanent geblokkeerd is (foto G).

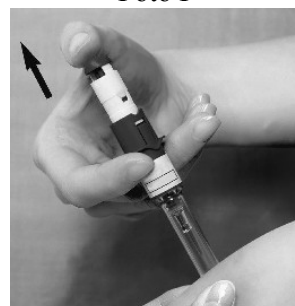


Foto G

Gooi de gebruikte spuit niet weg met het huishoudelijk afval. Gooi deze weg volgens instructies van uw arts of apotheker.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie Natriumfondaparinux

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is alleen aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde lijken te zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. **Wat is Quixidar en waarvoor wordt het gebruikt**
2. **Wat u moet weten voordat u Quixidar gebruikt**
3. **Hoe wordt Quixidar gebruikt**
4. **Mogelijke bijwerkingen**
5. **Hoe bewaart u Quixidar**
6. **Aanvullende informatie**

1. WAT IS QUIXIDAR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Quixidar is een geneesmiddel dat helpt om de vorming van bloedstolsels in bloedvaten te voorkomen (een antitrombotisch middel).

Quixidar bevat een synthetische stof genaamd natriumfondaparinux. Deze stof remt de werking van stollingsfactor Xa ("tien-A") in het bloed, waardoor de vorming van ongewenste bloedstolsels (*trombose*) in de bloedvaten wordt tegengegaan.

Quixidar wordt gebruikt om:

- de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten van benen of longen te voorkomen in de periode na een orthopedische operatie, zoals een heup- of knie-operatie of na een buikoperatie
- de vorming van bloedstolsels te voorkomen tijdens en kort na een periode van beperkte beweeglijkheid door een acute ziekte.
- bepaalde soorten hartaanvallen en ernstige angina (pijn veroorzaakt door een vernauwing van de slagaders in het hart) te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U QUIXIDAR GEBRUIKT

Gebruik Quixidar niet:

- **als u allergisch (overgevoelig) bent** voor natriumfondaparinux of voor één van de andere bestanddelen van Quixidar
- **als u een ernstige bloeding heeft**
- **als u een bacteriële hartinfectie heeft**
- **als u een zeer ernstige nierziekte heeft**

→ Vertel uw arts als u denkt dat één van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien dit het geval is, dient u Quixidar **niet** te gebruiken.

Wees extra voorzichtig met Quixidar:

Voordat u Quixidar gebruikt, moet uw arts het weten:

- **als u een verhoogde kans op ongecontroleerde bloedingen (hemorragie) heeft**, zoals bij:
 - een maagzweer,
 - bloedstollingsstoornissen,
 - een recente **hersenvloeding** (*intracraniale bloeding*),
 - een recente **operatie** aan de hersen-, wervelkolom- of ogen;
 - **als u een ernstige leverziekte heeft**
 - **als u een nierziekte heeft**
 - **als u 75 jaar of ouder bent**
 - **als u minder dan 50 kg weegt**
- Vertel uw arts als één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is.

Kinderen

Quixidar is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 17 jaar.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder een voorschrift kunt kopen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Quixidar werkt beïnvloeden of kunnen worden beïnvloed door Quixidar.

Zwangerschap en borstvoeding

Quixidar dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Het wordt niet aangeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Quixidar.

Als u **zwanger** bent, denkt zwanger te zijn, of als u **borstvoeding** geeft, → **vertel dit dan aan uw arts of apotheker**.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Quixidar.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per dosering en is derhalve nagenoeg natriumvrij.

3. HOE WORDT QUIXIDAR GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van Quixidar nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is 2,5 mg eenmaal per dag, elke dag op ongeveer dezelfde tijd geïnjecteerd.

Indien u aan een nierziekte lijdt, kan de dosis worden verminderd tot 1,5 mg eenmaal per dag.

Hoe wordt Quixidar toegediend

- Quixidar wordt toegediend via een injectie onder de huid (*subcutaan*) in een huidplooi onderin de buikstreek. De spuit is gevuld met precies de juiste dosering die u nodig hebt. Er zijn verschillende spuiten voor de doseringen van 2,5 mg en 1,5 mg. **Zie voor de stapsgewijze instructies verderop in deze bijsluiter.** Om sommige soorten hartaanvallen te behandelen kan een arts u de eerste dosering in een ader toedienen (*intraveneus*).
- Injecteer Quixidar **niet** in een spier.

Hoe lang moet u Quixidar gebruiken

U moet Quixidar net zo lang gebruiken als uw arts het u heeft voorgeschreven, aangezien Quixidar het ontstaan van een ernstige complicatie voorkomt.

Wat u moet doen als u teveel Quixidar heeft geïnjecteerd

Neem zo snel mogelijk voor advies contact op met uw arts of apotheker omdat er een verhoogde kans op een bloeding bestaat.

Wat moet u doen wanneer u bent vergeten Quixidar te gebruiken

- **Injecteer de dosering direct als u eraan denkt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**
- Raadpleeg uw arts of apotheker **als u twijfelt wat u moet doen.**

Stop niet zonder overleg met het gebruik van Quixidar

Als u de behandeling stopt voordat uw arts dat heeft gezegd, dan heeft u een hogere kans op het ontwikkelen van een bloedstolsel in een bloedvat van uw been of longen. **Licht uw arts of apotheker in voordat u stopt.**

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Quixidar bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 100 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- **bloeding** (bijvoorbeeld op de plek van de een operatie, door een bestaande maagzweer, een bloedneus of bloedend tandvlees)
- **bloedarmoede** (een verlaging van het aantal rode bloedcellen)

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 100 mensen** die met Quixidar behandeld worden

- blauwe plekken of zwelling (*oedeem*)
- zich ziek voelen of overgeven, (*misselijkheid* of *braken*)
- pijn op de borst
- buiten adem zijn
- uitslag of jeukende huid
- verlies van wondvocht uit een operatiewond
- koorts
- afname of toename van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van sommige stoffen (*enzymen*) die door de lever worden gemaakt

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 1.000 personen** die met Quixidar behandeld worden

- allergische reactie
- inwendige bloeding in hersenen of buik
- angst of verwarring
- hoofdpijn
- flauwvallen of duizeligheid, lage bloeddruk
- sufheid of moeheid
- blozen
- hoesten
- pijn in de benen of pijn in de maag
- diarree of verstopping
- spijsverteringsstoornis

- wondinfectie
- toename van bilirubine in het bloed (een stof die door de lever wordt gemaakt)
- afname van het kaliumgehalte in het bloed

Als u bijwerkingen krijgt

→ **Wanneer één van de bijwerkingen ernstig of storend wordt** of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, **raadpleeg dan uw arts of apotheker.**

5. HOE BEWAART U QUIXIDAR

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Quixidar hoeft niet gekoeld bewaard te worden.

Gebruik Quixidar niet:

- na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de verpakking
- als u deeltjes constateert in de oplossing of als de oplossing is verkleurd;
- als u constateert dat de spuit is beschadigd;
- als u het harde beschermkapje van de naald van een spuit heeft verwijderd en de spuit niet meteen gebruikt.

Wegwerpen van spuiten

Geneesmiddelen en spuiten dienen **niet** weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE OVER QUIXIDAR

Wat bevat Quixidar

- Het werkzame bestanddeel is 2,5 mg natriumfondaparinux in 0,5 ml oplossing voor injectie.
- De andere bestanddelen zijn natriumchloride, water voor injectie en zoutzuur en/of natriumhydroxide om de pH in te stellen.

Quixidar bevat geen enkel dierlijk product.

Hoe ziet Quixidar er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Quixidar is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor éénmalig gebruik met een automatisch veiligheidssysteem dat dient om te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald zou prikken. Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООЛ
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

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

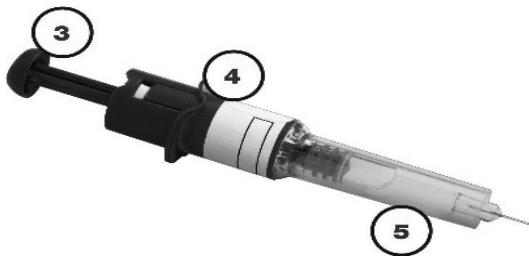
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Onderdelen van veiligheidsspuit:

- ① Hard beschermkapje van de naald
- ② Kap
- ③ Zuiger
- ④ Vingergreep
- ⑤ Beschermhuls



Spuit VÓÓR GEBRUIK



Spuit NÁ GEBRUIK



STAPSGEWIJZE INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Instructies voor gebruik

1. Was uw handen goed met water en zeep. Afdrogen met een handdoek.
2. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of:
 - de vervaldatum niet is verstreken
 - de oplossing helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat
 - de spuit niet geopend of beschadigd is

3. Ga zitten of liggen in een comfortabele positie.

Kies een plaats onderin de buikstreek, op ten minste 5 cm van de navel (foto A).

Wissel voor elke injectie de linker en rechter zijde van de onderste buikstreek af. Hiermee vermindert u het ongemak op de injectieplaats. Als een injectie onderin de buikstreek niet mogelijk is, raadpleeg dan uw verpleegkundige of arts voor instructies.



Foto A

4. Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

5. Houd de spuit goed vast in één hand.

Verwijder de kap die de zuiger beschermt door deze eraf te trekken (foto B). Gooi de zuigerkap weg.



6. Verwijder het harde beschermkapje van de naald door eerst te draaien en deze dan in een rechte lijn van de spuit af te trekken (foto C).

Gooi het harde beschermkapje weg.

Let op

- **Raak de naald niet aan** en laat deze nergens mee in contact komen vóór de injectie.
- De aanwezigheid van een luchtbel in de spuit is normaal. **Probeer niet deze luchtbel te verwijderen vóór de injectie** – u kunt geneesmiddel verliezen als u dit doet.

Foto B

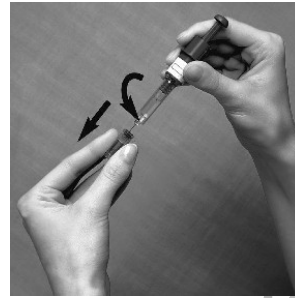


Foto C

7. Knijp voorzichtig in de schoongemaakte huid om een plooi te krijgen. Houd de huidplooi tussen duim en wijsvinger gedurende de hele injectie (foto D).

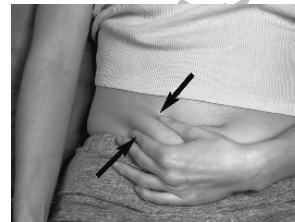


Foto D

8. Houd de spuit goed vast aan de vingergreep.

Steek de naald in zijn volle lengte loodrecht in een rechte hoek in de huidplooi (foto E).



Foto E

9. Injecteer de gehele inhoud van de spuit door de zuiger zover mogelijk in te duwen. Hierdoor wordt het automatische naaldbeveiligingssysteem geactiveerd (foto F).



Foto F

10. Laat de zuiger los en de naald zal automatisch uit de huid komen en in de beschermhuls terugschieten, waarna de spuit permanent geblokkeerd is (foto G).

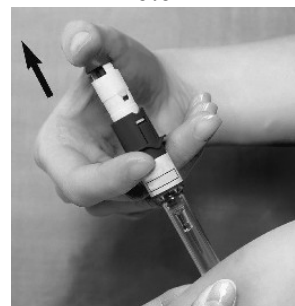


Foto G

Gooi de gebruikte spuit niet weg met het huishoudelijk afval. Gooi deze weg volgens instructies van uw arts of apotheker.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Quixidar 5 mg/0,4 ml oplossing voor injectie
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml oplossing voor injectie
Quixidar 10 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
Natriumfondaparinux

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is alleen aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde lijken te zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. **Wat is Quixidar en waarvoor wordt het gebruikt**
2. **Wat u moet weten voordat u Quixidar gebruikt**
3. **Hoe wordt Quixidar gebruikt**
4. **Mogelijke bijwerkingen**
5. **Hoe bewaart u Quixidar**
6. **Aanvullende informatie**

1. WAT IS QUIXIDAR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Quixidar is een geneesmiddel dat helpt om de vorming van bloedstolsels in bloedvaten te voorkomen (een antitrombotisch middel).

Quixidar bevat een synthetische stof genaamd natriumfondaparinux. Deze stof remt de werking van bloedstollingsfactor Xa ("tien-A") in het bloed, waardoor de vorming van ongewenste bloedstolsels (*trombose*) in bloedvaten wordt tegengegaan.

Quixidar wordt gebruikt om patiënten te behandelen die een bloedklonter hebben in de bloedvaten van hun benen (*diep veneuze trombose*) en/of van de longen (*longembolie*).

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U QUIXIDAR GEBRUIKT

Gebruik Quixidar niet:

- **als u allergisch (overgevoelig) bent** voor natriumfondaparinux of voor één van de andere bestanddelen van Quixidar;
- **als u een ernstige bloeding heeft;**
- **als u een bacteriële infectie van het hart heeft;**
- **als u een zeer ernstige nierinsufficiëntie heeft.**

→ **Vertel uw arts** als u denkt dat één van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien dit het geval is, dient u Quixidar **niet** te gebruiken.

Wees extra voorzichtig met Quixidar:

- **als u een verhoogde kans op ongecontroleerde bloedingen (*hemorragie*) heeft**, zoals bij:
 - een maagzweer,
 - bloedstollingsstoornissen,
 - een recente **hersenvloeding**,
 - een **recente** operatie aan de hersenen, wervelkolom of ogen

- als u een ernstige leverziekte heeft;
- als u een nierinsufficiëntie heeft;
- als u 75 jaar of ouder bent.

→ Vertel uw arts als één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is.

Kinderen

Quixidar is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 17 jaar.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder een voorschrift kunt kopen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop Quixidar werkt beïnvloeden of kunnen worden beïnvloed door Quixidar.

Zwangerschap en borstvoeding

Quixidar dient niet te worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen tenzij absoluut noodzakelijk.

Het wordt niet aangeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Quixidar.

Als u **zwanger** bent, denkt zwanger te zijn, of als u **borstvoeding** geeft: → **vertel dit dan aan uw artst of apotheker.**

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Quixidar.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 23 mg natrium per dosering en is derhalve nagenoeg natriumvrij.

3. HOE WORDT QUIXIDAR GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van Quixidar nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw gewicht	Gebruikelijke dosering
Onder 50 kg	5 mg eenmaal per dag
Tussen 50 kg en 100 kg	7,5 mg eenmaal per dag
Boven 100 kg	10 mg eenmaal per dag. Deze dosering kan worden verlaagd tot 7,5 mg eenmaal per dag wanneer u een matige nierziekte heeft.

U dient elke dag op ongeveer dezelfde tijd te injecteren.

Hoe wordt Quixidar toegediend

- Quixidar wordt toegediend via een injectie onder de huid (*subcutaan*) in een huidplooi onderin de buikstreek. De spuit is voorgevuld met precies de juiste dosering die u nodig hebt. Er zijn verschillende spuiten voor de doseringen van 5 mg, 7,5 mg en 10 mg. **Zie voor de stapsgewijze instructies verderop in deze bijsluiter.**
- Injecteer Quixidar **niet** in een spier

Hoe lang moet u Quixidar gebruiken

U moet Quixidar net zo lang gebruiken als uw arts het u heeft voorgeschreven, aangezien Quixidar het ontstaan van een ernstige complicatie voorkomt.

Wat u moet doen als u teveel Quixidar geïnjecteerd

Neem zo snel mogelijk voor advies contact op met uw arts of apotheker in omdat er een verhoogde kans op een bloeding bestaat.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Quixidar te gebruiken

- **Injecteer de dosering direct als u eraan denkt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**
- **Raadpleeg uw arts of apotheker als u twijfelt wat u moet doen.**

Stop niet zonder overleg met het gebruik van Quixidar

Als u de behandeling stopt voordat uw arts dat heeft gezegd, dan heeft u een hogere kans op het ontwikkelen van een bloedstolsel in een bloedvat van uw been of longen. **Licht uw arts of apotheker in voordat u stopt.**

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Quixidar bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 100 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- **bloeding** (bijvoorbeeld op de plek van de operatie, een bestaande maagzweer, een bloedneus, blauwe plekken).

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 100 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- zwelling (*oedeem*)
- hoofdpijn
- pijn
- zich ziek voelen of overgeven (misselijkheid of braken)
- verlaging van het aantal rode bloedcellen (*anemie*)
- afname van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van sommige stoffen (*enzymen*) die door de lever worden gemaakt.

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij **minder dan 1 op de 1.000 mensen** die met Quixidar behandeld worden.

- allergische reactie
- inwendige bloeding in hersenen, lever of buik
- huiduitslag
- pijn en zwelling op de injectieplaats
- toename van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling)
- toename van de hoeveelheid niet-eiwitgebonden stikstof in het bloed

Als u bijwerkingen krijgt

→ **Wanneer één van de bijwerkingen ernstig of storend wordt** of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, **raadpleeg dan uw arts of apotheker.**

5. HOE BEWAART U QUIXIDAR

- Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

- Quixidar hoeft niet gekoeld bewaard te worden.

Gebruik Quixidar niet:

- na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de verpakking
- als u deeltjes constateert in de oplossing of als de oplossing is verkleurd
- als u constateert dat de spuit is beschadigd
- als u het harde beschermkapje van de naald van een spuit heeft verwijderd en de spuit niet meteen gebruikt.

Wegwerpen van spuiten

Geneesmiddelen en spuiten dienen **niet** weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE OVER QUIXIDAR

Wat bevat Quixidar

Het werkzame bestanddeel is

- 5 mg natriumfondaparinux in 0,4 ml oplossing voor injectie
- 7,5 mg natriumfondaparinux in 0,6 ml oplossing voor injectie
- 10 mg natriumfondaparinux in 0,8 ml oplossing voor injectie

De andere bestanddelen zijn natriumchloride, water voor injectie en zoutzuur en/of natriumhydroxide om de pH in te stellen.

Quixidar bevat geen enkel dierlijk product.

Hoe ziet Quixidar er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Quixidar is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie. Het wordt geleverd in een voorgevulde spuit met een automatisch veiligheidssysteem dat dient om te voorkomen dat iemand zich na gebruik per ongeluk aan de naald zou prikken.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 2, 7, 10 en 20 voorgevulde spuiten (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООЛ
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 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)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

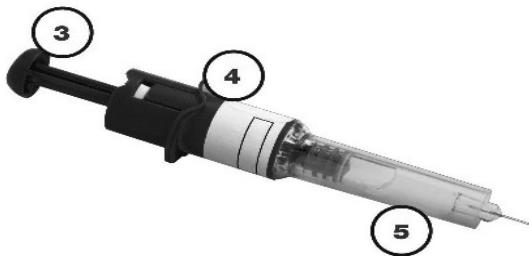
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Onderdelen van veiligheidsspuit

- ① Hard beschermkapje van de naald
- ② Kap
- ③ Zuiger
- ④ Vingergreep
- ⑤ Beschermhuls



Spuit VÓÓR GEBRUIK



Spuit NÁ GEBRUIK



STAPSGEWIJZE INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Instructies voor gebruik

1. Was uw handen goed met water en zeep. Afdrogen met een handdoek.

2. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of:

- de vervaldatum niet is verstreken
- de oplossing helder en kleurloos tot licht geel is en geen deeltjes bevat
- de spuit niet geopend of beschadigd is

3. Ga zitten of liggen in een comfortabele positie.

Kies een plaats onderin de buikstreek, op ten minste 5 cm van de navel (foto A).

Wissel voor elke injectie de linker en rechter zijde van de onderste buikstreek af. Hiermee vermindert u het ongemak op de injectieplaats. Als een injectie onderin de buikstreek niet mogelijk is, raadpleeg dan uw verpleegkundige of arts voor instructies.



Foto A

4. Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

5. Houd de spuit goed vast in één hand.

Verwijder de kap die de zuiger beschermt door deze eraf te trekken (foto B).

Gooi de zuigerkap weg.

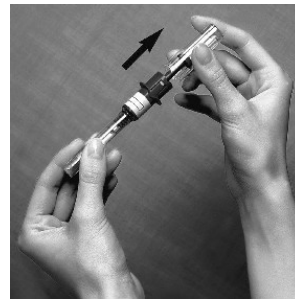


Foto B

6. Verwijder het harde beschermkapje van de naald door eerst te draaien en deze dan in een rechte lijn van de spuit af te trekken (foto C).

Gooi het harde beschermkapje weg.



Foto C

Let op

- **Raak de naald niet aan** en laat deze nergens mee in contact komen vóór de injectie.
- De aanwezigheid van een luchtbel in de spuit is normaal. **Probeer niet deze luchtbel te verwijderen vóór de injectie** - u kunt geneesmiddel verliezen als u dit doet.

7. Knijp voorzichtig in de schoongemaakte huid om een plooï te krijgen. Houd de huidplooï tussen duim en wijsvinger gedurende de hele injectie (foto D).

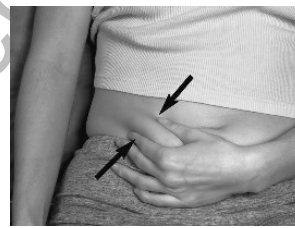


Foto D

8. Houd de spuit goed vast aan de vingergreep.

Steek de naald in zijn volle lengte in een rechte hoek in de huidplooï (foto E).



Foto E

9. Injecteer de GEHELE inhoud van de spuit door de zuiger zover mogelijk in te duwen. Hierdoor wordt het automatische naaldbeveiligingssysteem geactiveerd (foto F).



Foto F

10. Laat de zuiger los en de naald zal automatisch uit de huid komen en in de beschermhuls terugschieten, waarna de spuit permanent geblokkeerd is (foto G).

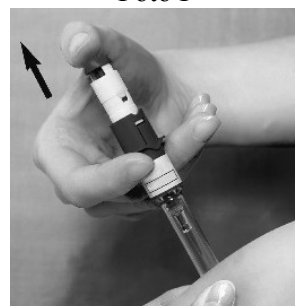


Foto G

Gooi de gebruikte spuit niet weg met het huishoudelijk afval. Gooi deze weg volgens instructies van uw arts of apotheker.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd