

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka (0,3 ml) zawiera 1,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

Substancja(e) pomocnicza(e): Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia VTE i którzy są unieruchomieni z powodu ostrej choroby, takiej jak niewydolność serca i (lub) ostre zaburzenia oddechowe i (lub) ostre zakażenia lub choroba zapalna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci poddawani dużym operacjom ortopedycznym lub zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym, po zabiegu operacyjnym.

Początkową dawkę należy podać 6 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego, pod warunkiem zachowanej hemostazy.

Leczenie należy kontynuować, aż do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwykle do czasu, gdy pacjent będzie mógł chodzić, co najmniej przez 5 do 9 dni po zabiegu operacyjnym. Doświadczenia pokazują, że u pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, ryzyko wystąpienia VTE utrzymuje się ponad 9 dni po zabiegu operacyjnym. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie przedłużonego leczenia zapobiegawczego fondaparynuksem przez dodatkowych 24 dni (patrz punkt 5.1).

Pacjenci internistyczni, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych opierając się na indywidualnej ocenie ryzyka.

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Czas trwania leczenia wynoszący 6-14 dni został klinicznie zbadany u pacjentów internistycznych (patrz punkt 5.1).

Szczególne populacje

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, ≥ 75 lat i (lub) z masą ciała < 50 kg i (lub) z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min odpowiednie wybranie czasu pierwszego wstrzyknięcia fondaparynuksu wymaga ścisłego stosowania się do ustalonych zasad.

Pierwsze podanie fondaparynuksu powinno być wykonane nie wcześniej niż 6 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Nie należy wstrzykiwać preparatu, jeżeli nie ma ustalonej hemostazy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek - Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 50 ml/min dawkę należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki.

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skórny, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek

krwi $<50\,000/\text{mm}^3$), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrznaczaskowym lub w krótkim czasie po zabiegu operacyjnym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu operacyjnym i u specjalnych grup pacjentów przedstawionych poniżej.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynyksem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (Low Molecular Weight Heparin-LMWH). Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego leczenia antagonistą witaminy K to należy je prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tiklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym, podczas jednoczesnego stosowania fondaparynyksu i wykonywania rdzeniowego / zewnątrzoponowego znieczulenia lub nakłucia lędźwiowego nie można wykluczyć powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub rdzeniowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia tych rzadkich przypadków może być większe w przypadku założonego na stałe zewnątrzoponowo cewnika w okresie pooperacyjnym lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynyks (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynyksu (patrz punkt 4.2).

Mala masa ciała

Pacjenci z masą ciała <50 kg są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia. Eliminacja fondaparynyksu zmniejsza się wraz masą ciała. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynyksu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Fondaparynyks jest wydalany głównie przez nerki. Pacjenci z klirensiem kreatyniny <50 ml/min są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i należy zachować ostrożność podczas ich leczenia (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min są ograniczone.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki fondaparynyksu. Jednakże, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, należy wnikliwie rozważyć stosowanie u nich fondaparynyksu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Fondaparynyks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4 i nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę (HIT) typ II. Skuteczność i bezpieczeństwo fondaparynyksu nie były badane u pacjentów z HIT typ II.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynyksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Dawka fondaparynuksu (10 mg), stosowana w badaniach nad interakcjami, była wyższa od dawki zalecanej w obecnych wskazaniach. Fondaparynuks nie wpływał ani na INR podczas leczenia warfaryną, ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

Kontynuowanie terapii innym lekiem przeciwzakrzepowym

Na początku kontynuacji leczenia heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową z reguły pierwsze wstrzyknięcie leku należy wykonać jeden dzień po ostatnim wstrzyknięciu fondaparynuksu. Jeśli wymagana jest kontynuacja leczenia antagonistą witaminy K, to leczenie fondaparynuksu należy prowadzić do czasu osiągnięcia docelowej wartości INR.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg zostało ocenione u 3 595 pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, leczonych do 9 dni, u 327 pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, leczonych przez 3 tygodnie po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień, u 1407 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, leczonych do 9 dni i u 425 pacjentów internistycznych, którzy są w grupie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, leczonych do 14 dni.

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwie związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$; bardzo rzadko $\leq 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych; te reakcje niepożądane należy interpretować w kontekście zabiegu chirurgicznego i internistycznego.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych i(lub) zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej	Działania niepożądane u pacjentów internistycznych
Zakażenia i infestacja	Rzadko: zakażenie rany pooperacyjnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: krwotok pooperacyjny, niedokrwistość Niezbyt często: krwawienie (krwawienie z nosa, krwawienie żołądkowo-jelitowe, krwiotłucie, krwimocz, krwiak), trombocytopenia, plamica, nadpłytkowość, nieprawidłowości płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia	Często: krwawienie (krwiak, krwimocz, krwiotłucie, krwawienie z dziąseł) Niezbyt często: niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko: reakcja alergiczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko: hipokaliemia	
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko: lęk, senność, zawroty głowy, ból głowy, dezorientacja	
Zaburzenia naczyń	Rzadko: niedociśnienie	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko: duszność, kaszel	Niezbyt często: duszność
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Niezbyt często: nudności, wymioty Rzadko: ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka, zaparcie, biegunka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby Rzadko: bilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: wysypka, świąd	Niezbyt często: wysypka, świąd

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Niezbyt często: obrzęk, obrzęk obwodowy, gorączka, wydzielina z rany Rzadko: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uderzenia gorąca, ból kończyn dolnych, obrzęki narządów płciowych, zaczerwienienie skóry, omdlenie</i>	<i>Niezbyt często: ból w klatce piersiowej</i>
--	--	--

W innych badaniach oraz w doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach krwawień wewnątrzczaszkowych (wewnątrzmoźgowych) i pozaozrownowych.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu wyższe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.

kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez selektywne wiązanie AT III fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawce 2,5 mg fondaparynuks nie wpływa na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. activated clotting time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/Międzynarodowy Współczynnik Znornalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych leczonych do 9 dni:

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w zapobieganiu żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowi płucnemu (PE) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak operacja z powodu złamania szyjki kości

udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego. Ponad 8 000 pacjentów (złamanie szyjki kości udowej – 1 711, wymiana stawu biodrowego – 5 829, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego- 1 367) brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy. Fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, podany po raz pierwszy 6-8 godzin po zabiegu operacyjnym, był porównywany z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podaną po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym lub 30 mg dwa razy na dobę, podaną po raz pierwszy 12-24 godziny po zabiegu.

W sumującej wyniki analizie tych badań sposób dawkowania fondaparynuksu w porównaniu z enoksaparyną skojarzony był ze znaczącym zmniejszeniem (54% - 95% CI, 44%; 63%) częstotliwości występowania VTE, ocenianych do 11 dnia po zabiegu operacyjnym, niezależnie od rodzaju przeprowadzonego zabiegu operacyjnego. Większość przypadków punktu końcowego była diagnozowana za pomocą flebografii i była to głównie dystalna DVT, ale częstość występowania proksymalnej DVT była również znacząco zredukowana. Częstość występowania objawowych VTE, w tym PE nie była znacząco różna między leczonymi grupami.

W badaniach klinicznych w porównaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podanej po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym, duże krwawienie obserwowano u 2,8 % pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w zalecanej dawce, w porównaniu do 2,6 % pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej leczonych przez 24 dni po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień:

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą 737 pacjentów było leczonych fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę przez 7 +/- 1 dni po operacji z powodu złamania szyjki kości udowej. Na końcu tego okresu, 656 pacjentów dobrano losowo do grupy otrzymującej fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo na dodatkowe 21 +/- 2 dni.

Fondaparynuks powodował znaczącą redukcję ogólnej częstotliwości występowania VTE w porównaniu z placebo [3 pacjentów (1,4%) vs 77 pacjentów (35%) odpowiednio]. Większość (70/80) odnotowanych przypadków VTE było bezobjawowymi przypadkami DVT rozpoznanymi na podstawie flebografii. Fondaparynuks powodował również znaczącą redukcję w częstotliwości występowania objawowych VTE (DVT i (lub) PE) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pacjentów odpowiednio], w tym dwa przypadki śmierci PE zgłoszono w grupie placebo. Duże krwawienia, wszystkie w miejscu zabiegu operacyjnego i nie powodujące zgonu, obserwowano u 8 pacjentów (2,4%) leczonych fondaparynuks w dawce 2,5 mg w porównaniu do 2 pacjentów (0,6%) otrzymujących placebo.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej:

W badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 2927 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej fondaparynuks 2,5 mg jeden raz na dobę lub otrzymującej dalteparynę 5000 IU jeden raz na dobę, z jednym podaniem przed zabiegiem w dawce 2500 IU i pierwszym podaniem po zabiegu w dawce 2500 IU, przez 7±2 dni. Główne lokalizacje zabiegów to: okrężnica/odbytnica, żołądek, wątroba, cholecystektomia i inne zabiegi na drogach żółciowych. Sześćdziesiąt dziewięć procent pacjentów było operowanych z przyczyn nowotworowych. Pacjenci poddani zabiegom urologicznym (innym niż operacje nerek), ginekologicznym, laparoskopowym i naczyniowym nie brali udziału w badaniu.

W tym badaniu całkowita częstość VTE wyniosła 4,6% w grupie fondaparynuksu (47/1027) w porównaniu do 6,1% w grupie dalteparyny: różnica redukcji częstości [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Różnica całkowitej częstości VTE pomiędzy obiema grupami pacjentów nie była statystycznie znamienna i wystąpiła głównie z powodu redukcji częstości bezobjawowej dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT). Częstość występowania objawowej DVT była podobna w obu grupach: 6 pacjentów (0,4%) w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 5 pacjentów (0,3%) w grupie dalteparyny. W dużej podgrupie pacjentów operowanych z przyczyn nowotworowych (69% populacji badanych pacjentów), częstość VTE wyniosła: 4,7% w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 7,7% w grupie dalteparyny.

Duże krwawienia obserwowano u 3,4% pacjentów w grupie fondaparynuksu i 2,4% w grupie dalteparyny.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych z powodu ograniczonej ruchomości podczas ostrej choroby:

W randomizowanym badaniu klinicznym, z podwójnie ślepą próbą, 839 pacjentów było leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo przez 6 do 14 dni. Do tego badania włączeni byli internistyczni pacjenci w ostrej fazie choroby w wieku ≥ 60 lat, u których spodziewano się, że wymagany czas unieruchomienia w łóżku będzie co najmniej wynosił cztery dni i hospitalizowani z powodu zastoinowej niewydolności serca III/IV stopnia według klasy NYHA i (lub) ostrej choroby układu oddechowego i (lub) ostrego zakażenia lub choroby zapalnej. Fondaparynuks znacząco zmniejszał całkowitą częstotliwość występowania VTE w porównaniu do placebo [odpowiednio 18 pacjentów (5,6%) w porównaniu do 34 pacjentów (10,5%)]. Większość przypadków stanowiła bezobjawowa dystalna DVT. Fondaparynuks również znacząco zmniejszał częstotliwość występowania rozpoznanego kończącego się śmiercią PE [odpowiednio 0 pacjentów (0,0%) w porównaniu do 5 pacjentów (1,2%)]. Duże krwawienia były obserwowane u 1 pacjenta (0,2%) w każdej grupie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuks jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodym, zdrowym osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{\max} = 0,34$ mg/l) jest osiągane 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego $C_{\max}$ są osiągane 25 minut po podaniu.

U zdrowych osobników w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi, jest osiągany po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem $C_{\max}$ i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuksu w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7 – 11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4 (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż ATIII, nie należy się spodziewać interakcji z innymi produktami leczniczymi polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Metabolizm

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro, fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w

interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Wydalanie/Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie był badany w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddawanych operacjom ortopedycznym, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h w umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej poddanych operacjom ortopedycznym.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9 % zwiększenie na 10 kg).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie oceniano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczność nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach, odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie są niewystarczające z powodu ograniczonej ekspozycji.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru bromobutyłu lub chlorobutyłu.

Preparat Quixidar dostępny jest w opakowaniach po 2,7,10 i 20 ampulko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym koloru żółtego. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strączeń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampulko-strzykawce preparatu Quixidar został zaprojektowany jako automatyczny system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/005-008

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 2,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

Substancja(e) pomocnicza(e): Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia VTE i którzy są unieruchomieni z powodu ostrej choroby, takiej jak niewydolność serca i (lub) ostre zaburzenia oddechowe i (lub) ostre zakażenia lub choroba zapalna.

Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (UA/NSTEMI) u pacjentów, u których nie ma wskazań do pilnego (< 120 minut) wykonania zabiegu inwazyjnego (PCI) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) u pacjentów leczonych trombolitycznie lub nie poddanych początkowo innemu leczeniu reperfuzyjnemu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci poddawani dużym operacjom ortopedycznym lub zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym, po zabiegu operacyjnym.

Początkową dawkę należy podać 6 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego, pod warunkiem zachowanej hemostazy.

Leczenie należy kontynuować, aż do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwykle do czasu, gdy pacjent będzie mógł chodzić, co najmniej przez 5 do 9 dni po zabiegu operacyjnym. Doświadczenia pokazują, że u pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, ryzyko wystąpienia VTE utrzymuje się ponad 9 dni po zabiegu operacyjnym. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie przedłużonego leczenia zapobiegawczego fondaparynuksiem przez dodatkowych 24 dni (patrz punkt 5.1).

Pacjenci internistyczni, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych opierając się na indywidualnej ocenie ryzyka.

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Czas trwania leczenia wynoszący 6-14 dni został klinicznie zbadany u pacjentów internistycznych (patrz punkt 5.1).

Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez umieszczenia odcinka ST w elektrokardiogramie (ang. unstable angina or non-ST segment elevation myocardial infarction UA/NSTEMI)

Zalecana dawka fondaparynuksu to 2,5 mg raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie należy rozpoczynać możliwie najwcześniej po rozpoznaniu i kontynuować przez maksimum 8 dni lub do wypisu ze szpitala, jeśli nastąpi on wcześniej.

Jeśli wykonywana jest przezskórna interwencja na naczyniach wieńcowych (PCI), należy zgodnie z lokalną praktyką zastosować podczas PCI heparynę niefrakcjonowaną (ang. unfractionated heparin, UFH), uwzględniając przy tym ryzyko krwawienia i czas, który upłynął od podania ostatniej dawki fondaparynuksu (patrz punkt 4.4). Czas od usunięcia koszulki naczyniowej do podania kolejnej, podskórnej dawki fondaparynuksu należy ustalić na podstawie oceny klinicznej. W kluczowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania fondaparynuksu w leczeniu UA/NSTEMI, kolejną dawkę fondaparynuksu podawano nie wcześniej, niż po upływie 2 godzin od momentu usunięcia koszulki naczyniowej.

Leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (ang. ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)

Zalecana dawka fondaparynuksu to 2,5 mg raz na dobę. Pierwszą dawkę fondaparynuksu należy podać dożylnie, zaś kolejne dawki we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie należy rozpoczynać możliwie najwcześniej po rozpoznaniu i kontynuować przez maksimum 8 dni lub do wypisu ze szpitala, jeśli nastąpi on wcześniej.

Jeśli wykonywana jest nie-pierwotna, przezskórna interwencja na naczyniach wieńcowych (PCI), należy zgodnie z lokalną praktyką zastosować podczas PCI heparynę niefrakcjonowaną (UFH), uwzględniając przy tym ryzyko krwawienia i czas, który upłynął od podania ostatniej dawki fondaparynuksu (patrz punkt 4.4). Czas od usunięcia koszulki naczyniowej do podania kolejnej, podskórnej dawki fondaparynuksu należy ustalić na podstawie oceny klinicznej. W kluczowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania fondaparynuksu w leczeniu STEMI, kolejną dawkę fondaparynuksu podawano nie wcześniej, niż po upływie 3 godzin od momentu usunięcia koszulki naczyniowej.

U pacjentów leczonych z powodu STEMI lub UA/NSTEMI, poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass graft, CABG), należy – jeśli to możliwe – nie podawać fondaparynuksu w czasie 24 godzin poprzedzających zabieg operacyjny i rozpocząć jego ponowne podawanie po upływie 48 godzin po zabiegu.

Szczególne populacje

Zapobieganie VTE po zabiegach chirurgicznych

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, ≥ 75 lat i (lub) z masą ciała < 50 kg i (lub) z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny w zakresie od 20 do 50 ml/min odpowiednie

wybranie czasu pierwszego wstrzyknięcia fondaparynuksu wymaga ścisłego stosowania się do ustalonych zasad.

Pierwsze podanie fondaparynuksu powinno być wykonane nie wcześniej niż 6 godzin po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Nie należy wstrzykiwać preparatu, jeżeli nie ma ustalonej hemostazy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

- *Zapobieganie VTE* - Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z klirens kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirens kreatyniny od 20 do 50 ml/min dawkę należy zmniejszyć do 1,5 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki.
- *Leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* – nie należy stosować fondaparynuksu u pacjentów z klirens kreatyniny < 20 ml/min (patrz punkt 4.3). U pacjentów z klirens kreatyniny > 20 ml/min nie ma konieczności zmniejszania dawki leku.

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

- *Podanie podskórne*
Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Iglę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skórny, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.
- *Podanie dożylnie (wyłącznie pierwsza dawka u pacjentów ze STEMI)*
Podając preparat dożylnie, przez uprzednio założoną kaniulę, można go podać bezpośrednio lub wykorzystać w tym celu mały pojemnik z 0,9% roztworem soli fizjologicznej (25 lub 50 ml). W celu uniknięcia strat produktu leczniczego podczas stosowania ampułko-strzykawki nie należy usuwać pęcherzyka powietrza znajdującego się w strzykawce. Po dokonaniu wstrzyknięcia należy przepłukać kaniulę solą fizjologiczną, co zapewni dystrybucję całej dawki produktu leczniczego. Jeśli preparat podawany jest przy użyciu małego pojemnika z solą fizjologiczną, infuzja powinna trwać 1 do 2 minut.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek z klirens kreatyniny < 20 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuksu nie wolno podawać domięśniowo.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrzczaszkowym lub w krótkim czasie po zabiegu operacyjnym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu operacyjnym i u specjalnych grup pacjentów przedstawionych poniżej.

Podczas stosowania preparatu w celu zapobiegania VTE, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (Low Molecular Weight Heparin-LMWH). Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego leczenia antagonistą witaminy K to należy je prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tiklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

W leczeniu UA/NSTEMI oraz STEMI fondaparynuks należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki zwiększające ryzyko krwotoku (takie, jak leki blokujące receptor GPIIb/IIIa lub leki trombolityczne).

Zabiegi PCI a ryzyko zakrzepicy w cewniku prowadzącym

U pacjentów ze STEMI, poddawanych pierwotnej PCI, nie zaleca się stosowania fondaparynuksu przed zabiegiem PCI i podczas jego trwania. Podobnie, u pacjentów z UA/NSTEMI w stanie zagrożenia życia, którzy wymagają pilnej rewaskularyzacji, nie zaleca się stosowania fondaparynuksu przed zabiegiem PCI i podczas jego trwania. Do grupy tej należą pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą dusznicą bolesną z dynamicznymi zmianami odcinka ST, niewydolnością serca, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca lub niestabilnością hemodynamiczną.

U pacjentów z UA/NSTEMI oraz STEMI, poddawanych nie-pierwotnej PCI, nie zaleca się stosowania fondaparynuksu jako jedynego leku przeciwzakrzepowego podczas zabiegu PCI, dlatego u tych pacjentów należy zgodnie z lokalną praktyką zastosować podczas PCI heparynę niefrakcjonowaną (UFH) (patrz punkt 4.2).

Dane dotyczące stosowania heparyny niefrakcjonowanej (UFH) podczas nie-pierwotnej PCI u pacjentów otrzymujących fondaparynuks są ograniczone (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których zabieg nie-pierwotnej PCI wykonywany był w czasie 6-24 godzin po podaniu ostatniej dawki fondaparynuksu, mediana stosowanej dawki UFH wynosiła 8000 j.m., zaś częstość dużych krwawień wynosiła 2% (2/98). U pacjentów, u których zabieg nie-pierwotnej PCI wykonywany był w czasie poniżej 6 godzin po podaniu ostatniej dawki fondaparynuksu, mediana stosowanej dawki UFH wynosiła 5000 j.m., zaś częstość dużych krwawień wynosiła 4,1% (2/49).

W badaniach klinicznych stwierdzono, w porównaniu z grupą kontrolną, niewielkie, lecz zwiększone ryzyko zakrzepicy w cewniku prowadzącym w przypadku, gdy fondaparynuks był stosowany jako lek przeciwzakrzepowy podczas PCI. Częstość występowania takich incydentów podczas nie-pierwotnej PCI wykonywanej w UA/NSTEMI wynosiła 1,0% vs 0,3% (fondaparynuks vs enoksaparyna), zaś podczas pierwotnej PCI w STEMI wynosiła 1,2% vs 0% (fondaparynuks vs kontrola).

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym, podczas jednoczesnego stosowania fondaparynuksu i wykonywania rdzeniowego / zewnątrzoponowego znieczulenia lub nakłucia lędźwiowego nie można wykluczyć powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub rdzeniowego, który może powodować długotrwale lub trwale porażenie. Ryzyko wystąpienia tych rzadkich przypadków może być większe w przypadku założonego na stałe zewnątrzoponowo cewnika w okresie

pooperacyjnym lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Pacjenci z masą ciała <50 kg są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia. Eliminacja fondaparynuksu zmniejsza się wraz masą ciała. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki.

- *Zapobieganie VTE* - Pacjenci z klirensiem kreatyniny <50 ml/min są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i należy zachować ostrożność podczas ich leczenia (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min są ograniczone.
- *Leczenie UA/NSTEMI oraz STEMI* - Dane dotyczące stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg raz na dobę w leczeniu UA/NSTEMI oraz STEMI u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 30 ml/min są ograniczone. Dlatego lekarz powinien starannie rozważyć, czy spodziewane korzyści z podawania leku przeważają nad ryzykiem jego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki fondaparynuksu. Jednakże, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, należy wnikliwie rozważyć stosowanie u nich fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4 i nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę (HIT) typ II. Skuteczność i bezpieczeństwo fondaparynuksu nie były badane u pacjentów z HIT typ II.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Dawka fondaparynuksu (10 mg), stosowana w badaniach nad interakcjami, była wyższa od dawki zalecanej w obecnych wskazaniach. Fondaparynuks nie wpływał ani na INR podczas leczenia warfaryną, ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

Kontynuowanie terapii innym lekiem przeciwzakrzepowym

Na początku kontynuacji leczenia heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową z reguły pierwsze wstrzyknięcie leku należy wykonać jeden dzień po ostatnim wstrzyknięciu fondaparynuksu.

Jeśli wymagana jest kontynuacja leczenia antagonistą witaminy K, to leczenie fondaparynuksu należy prowadzić do czasu osiągnięcia docelowej wartości INR.

4.6 Cięża i laktacja

Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg zostało ocenione u:

- 3 595 pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, leczonych do 9 dni
- 327 pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej, leczonych przez 3 tygodnie po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień
- 1407 pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, leczonych do 9 dni
- 425 pacjentów internistycznych, którzy są w grupie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych, leczonych do 14 dni
- 10 057 pacjentów leczonych z powodu ostrych zespołów wieńcowych (ACS) pod postacią UA lub NSTEMI
- 6 036 pacjentów leczonych z powodu ACS pod postacią STEMI.

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwie związane z fondaparynuksiem podczas stosowania preparatu w profilaktyce VTE są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\,000$ do $\leq 1/1\,000$; bardzo rzadko $\leq 1/10\,000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych; te reakcje niepożądane należy interpretować w kontekście zabiegu chirurgicznego i internistycznym.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych i(lub) zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej	Działania niepożądane u pacjentów internistycznych
Zakażenia i infestacja	Rzadko: zakażenie rany pooperacyjnej	

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Często:</i> krwotok pooperacyjny, niedokrwistość <i>Niezbyt często:</i> krwawienie (krwawienie z nosa, krwawienie żołądkowo-jelitowe, krwiotłucie, krwiomocz, krwiał), trombocytopenia, plamica, nadpłytkowość, nieprawidłowości płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia	<i>Często:</i> krwawienie (krwiał, krwiomocz, krwiotłucie, krwawienie z dziąseł) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko:</i> reakcja alergiczna	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Rzadko:</i> hipokaliemia	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Rzadko:</i> lęk, senność, zawroty głowy, ból głowy, dezorientacja	
<i>Zaburzenia naczyń</i>	<i>Rzadko:</i> niedociśnienie	
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<i>Rzadko:</i> duszność, kaszel	<i>Niezbyt często:</i> duszność
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty <i>Rzadko:</i> ból brzucha, niestrawność, zapalenie żołądka, zaparcie, biegunka	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<i>Niezbyt często:</i> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby <i>Rzadko:</i> bilirubinemia	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<i>Niezbyt często:</i> wysypka, świąd	<i>Niezbyt często:</i> wysypka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Niezbyt często:</i> obrzęk, obrzęk obwodowy, gorączka, wydzielina z rany <i>Rzadko:</i> ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uderzenia gorąca, ból kończyn dolnych, obrzęki narządów płciowych, zaczerwienienie skóry, omdlenie	<i>Niezbyt często:</i> ból w klatce piersiowej

W innych badaniach oraz w doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko donoszono o przypadkach krwawień wewnętrznych (wewnątrzczaszkowych (wewnątrzmożgowych) i pozaotrzewnowych).

Profil zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych w programie leczenia ACS był zgodny z profilem działań niepożądanych stwierdzanych podczas profilaktyki VTE.

Powikłania krwotoczne u pacjentów leczonych z powodu UA/NSTEMI oraz STEMI zgłaszano często. Częstość zweryfikowanych, tzw. dużych krwawień, które stwierdzono w czasie 9 dni leczenia w ramach badania III fazy u pacjentów z UA/NSTEMI wynosiła 2,1% (fondaparynuks) vs 4,1% (enoksaparyna). Z kolei częstość zweryfikowanych, ciężkich krwotoków, spełniających zmodyfikowane kryteria TIMI, które stwierdzono w czasie 9 dni leczenia w ramach badania III fazy u pacjentów ze STEMI wynosiła 1,1% (fondaparynuks) vs 1,4% (grupa kontrolna [UFH/placebo]).

W badaniu III fazy u pacjentów z UA/NSTEMI najczęściej zgłaszanymi, nie krwotocznymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks) były: ból głowy, ból w klatce piersiowej i migotanie przedsionków.

W badaniu III fazy u pacjentów ze STEMI najczęściej zgłaszanymi, nie krwotocznymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks) były: migotanie przedsionków, gorączka, ból w klatce piersiowej, ból głowy, częstoskurcz komorowy, wymioty i hipotensja.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu wyższe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez selektywne wiązanie AT III fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawce 2,5 mg fondaparynuks nie wpływa na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. activated clotting time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych leczonych do 9 dni:

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w zapobieganiu żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) tj. proksymalnej i dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowi płucnemu (PE) u pacjentów poddanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak operacja z powodu złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego. Ponad 8 000 pacjentów (złamanie szyjki kości udowej – 1 711, wymiana stawu biodrowego – 5 829, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego- 1 367) brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy. Fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, podany po raz pierwszy 6-8 godzin po zabiegu operacyjnym, był porównywany z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podaną po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym lub 30 mg dwa razy na dobę, podaną po raz pierwszy 12-24 godziny po zabiegu.

W sumującej wyniki analizie tych badań sposób dawkowania fondaparynuksu w porównaniu z enoksaparyną skojarzony był ze znaczącym zmniejszeniem (54% - 95% CI, 44%; 63%) częstotliwości występowania VTE, ocenianych do 11 dnia po zabiegu operacyjnym, niezależnie od rodzaju przeprowadzonego zabiegu operacyjnego. Większość przypadków punktu końcowego była diagnozowana za pomocą flebografii i była to głównie dystalna DVT, ale częstość występowania proksymalnej DVT była również znacząco zredukowana. Częstość występowania objawowych VTE, w tym PE nie była znacząco różna między leczonymi grupami.

W badaniach klinicznych w porównaniu z enoksaparyną w dawce 40 mg jeden raz na dobę, podanej po raz pierwszy 12 godzin przed zabiegiem operacyjnym, duże krwawienie obserwowano u 2,8 % pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w zalecanej dawce, w porównaniu do 2,6 % pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddanych operacji z powodu złamania szyjki kości udowej leczonych przez 24 dni po początkowym leczeniu zapobiegawczym trwającym 1 tydzień:

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą 737 pacjentów było leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę przez 7 +/- 1 dni po operacji z powodu złamania szyjki kości udowej. Na końcu tego okresu, 656 pacjentów dobrano losowo do grupy otrzymującej fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo na dodatkowe 21 +/- 2 dni. Fondaparynuks powodował znaczącą redukcję ogólnej częstotliwości występowania VTE w porównaniu z placebo [3 pacjentów (1,4%) vs 77 pacjentów (35%) odpowiednio]. Większość (70/80) odnotowanych przypadków VTE było bezobjawowymi przypadkami DVT rozpoznanymi na podstawie flebografii. Fondaparynuks powodował również znaczącą redukcję w częstotliwości występowania objawowych VTE (DVT i (lub) PE) [1 (0,3%) vs 9 (2,7%) pacjentów odpowiednio], w tym dwa przypadki śmierci PE zgłoszono w grupie placebo. Duże krwawienia, wszystkie w miejscu zabiegu operacyjnego i nie powodujące zgonu, obserwowano u 8 pacjentów (2,4%) leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg w porównaniu do 2 pacjentów (0,6%) otrzymujących placebo.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej:

W badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 2927 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej fondaparynuks 2,5 mg jeden raz na dobę lub otrzymującej dalteparynę 5000 IU jeden raz na dobę, z jednym podaniem przed zabiegiem w dawce 2500 IU i pierwszym podaniem po zabiegu w dawce 2500 IU, przez 7±2 dni. Główne lokalizacje zabiegów to: okrężnica/odbytnica, żołądek, wątroba, cholecystektomia i inne zabiegi na drogach żółciowych. Sześćdziesiąt dziewięć procent pacjentów było operowanych z przyczyn nowotworowych. Pacjenci poddani zabiegom urologicznym (innym niż operacje nerek), ginekologicznym, laparoskopowym i naczyniowym nie brali udziału w badaniu.

W tym badaniu całkowita częstość VTE wyniosła 4,6% w grupie fondaparynuksu (47/1027) w porównaniu do 6,1% w grupie dalteparyny: różnica redukcji częstości [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Różnica całkowitej częstości VTE pomiędzy obiema grupami pacjentów nie była statystycznie znamienna i wystąpiła głównie z powodu redukcji częstości bezobjawowej dystalnej zakrzepicy żył głębokich (DVT). Częstość występowania objawowej DVT była podobna w obu grupach: 6 pacjentów (0,4%) w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 5 pacjentów (0,3%) w grupie dalteparyny. W dużej podgrupie pacjentów operowanych z przyczyn nowotworowych (69% populacji badanych pacjentów), częstość VTE wyniosła: 4,7% w grupie fondaparynuksu w porównaniu do 7,7% w grupie dalteparyny.

Duże krwawienia obserwowano u 3,4% pacjentów w grupie fondaparynuksu i 2,4% w grupie dalteparyny.

Zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych z powodu ograniczonej ruchomości podczas ostrej choroby:

W randomizowanym badaniu klinicznym, z podwójnie ślepą próbą, 839 pacjentów było leczonych fondaparynuksiem w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę lub placebo przez 6 do 14 dni. Do tego badania włączeni byli internistyczni pacjenci w ostrej fazie choroby w wieku ≥ 60 lat, u których spodziewano się, że wymagany czas unieruchomienia w łóżku będzie co najmniej wynosił cztery dni i hospitalizowani z powodu zastoinowej niewydolności serca III/IV stopnia według klasy NYHA i (lub) ostrej choroby układu oddechowego i (lub) ostrego zakażenia lub choroby zapalnej. Fondaparynuks znacząco zmniejszał całkowitą częstość występowania VTE w porównaniu do placebo [odpowiednio 18 pacjentów (5,6%) w porównaniu do 34 pacjentów (10,5%)]. Większość przypadków stanowiła bezobjawowa dystalna DVT. Fondaparynuks również znacząco zmniejszał częstość występowania rozpoznanego kończącego się śmiercią PE [odpowiednio 0 pacjentów (0,0%) w porównaniu do 5 pacjentów (1,2%)]. Duże krwawienia były obserwowane u 1 pacjenta (0,2%) w każdej grupie.

Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (UA/NSTEMI)

OASIS 5 było randomizowanym, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym równoważności (non-inferiority study) fondaparynuksu podawanego podskórnie w dawce 2,5 mg raz na dobę, w porównaniu z enoksaparyną, podawaną podskórnie w dawce 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę u około 20 000 pacjentów z UA/NSTEMI. Wszyscy pacjenci otrzymywali rutynowe leczenie farmakologiczne UA/NSTEMI, przy czym 34% pacjentów poddano PCI, zaś 9% pacjentów miało wykonaną operację CABG. Średni czas leczenia wynosił 5,5 dnia w grupie leczonej fondaparynuksiem i 5,2 dnia w grupie leczonej enoksaparyną. Jeśli wykonywano PCI, pacjenci otrzymywali jako leczenie dodatkowe albo fondaparynuks dożylnie (w grupie fondaparynuksu), albo heparynę niefrakcjonowaną dożylnie, w dawce dostosowanej do masy ciała (w grupie enoksaparyny), w zależności od czasu, jaki upłynął od ostatniej dawki podanej podskórnie i planowanego stosowania inhibitora GP IIb/IIIa. Średni wiek pacjentów wynosił 67 lat, przy czym około 60% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat. Około 40% pacjentów miało łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 do < 80 ml/min), zaś około 17% pacjentów miało umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 50 ml/min).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania podlegał weryfikacji i miał charakter złożony (zgon lub zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) albo nawracające niedokrwienie (ang. refractory ischaemia, RI) w czasie 9 dni od chwili randomizacji). Incydent taki stwierdzono do dnia 9. u 5,8% pacjentów otrzymujących fondaparynuks i u 5,7% pacjentów otrzymujących enoksaparynę (współczynniki ryzyka 1,01, 95% CI, 0,90, 1,13, wartość p dla testu równoważności $p = 0,003$).

Do 30 dnia obserwacji, stwierdzono znamienne zmniejszenie śmiertelności ogólnej z 3,5% w grupie otrzymującej enoksaparynę do 2,9% w grupie otrzymującej fondaparynuks (współczynnik ryzyka 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Wpływ na częstość występowania zawału mięśnia sercowego i nawracającego niedokrwienia statystycznie nie różnił się w grupach fondaparynuksu i enoksaparyny.

W dniu 9. częstość występowania dużego krwawienia w grupach fondaparynuksu i enoksaparyny wynosiła odpowiednio 2,1% i 4,1%, (współczynnik ryzyka 0,52, 95% CI, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Wyniki w zakresie skuteczności oraz występowania dużych krwawień były podobne w zdefiniowanych wcześniej podgrupach pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci otrzymujący jednocześnie różne leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, pochodne tienopiryny, leki blokujące receptor GP IIb/IIIa).

W podgrupie pacjentów leczonych fondaparyneksem lub enoksaparyną, którzy byli poddawani PCI, odpowiednio u 8,8% i 8,2% wystąpił zgon/zawał mięśnia sercowego/nawracające niedokrwienie w ciągu 9 dni od randomizacji (współczynnik ryzyka 1,08, 95% CI, 0,92;1,27). W tej podgrupie pacjentów częstość występowania dużego krwawienia wynosiła w grupach fondaparynuksu i enoksaparyny odpowiednio 2,2% i 5,0% (współczynnik ryzyka 0,43, 95% CI, 0,33;0,57).

Leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI)

OASIS 6 było randomizowanym, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu w dawce 2,5 mg raz na dobę w porównaniu z rutynowo stosowanym postępowaniem (placebo (47%) lub UFH (53%)) u około 12 000 pacjentów ze STEMI. U wszystkich pacjentów zastosowano standardowe metody leczenia STEMI, obejmujące pierwotną PCI (31%), leki trombolityczne (45%) lub brak reperfuzji (24%). Spośród pacjentów otrzymujących leki trombolityczne u 84 % pacjentów zastosowano leki nie działające wybiórczo względem fibryny (głównie streptokinazę). Średni czas trwania leczenia fondaparyneksem wynosił 6,2 dni. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat, a około 40% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat. Odpowiednio u około 40% i 14% pacjentów występowały łagodne (klirens kreatyniny ≥ 50 do <80 ml/min) lub umiarkowane (klirens kreatyniny ≥ 30 do <50 ml/min) zaburzenia czynności nerek.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania podlegał weryfikacji i miał charakter złożony (zgon lub ponowny zawał mięśnia sercowego w ciągu 30 dni od randomizacji). Częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 11,1% w grupie kontrolnej do 9,7% w grupie fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,86, 95% CI, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). W zdefiniowanej wcześniej podgrupie, w której porównywano fondaparynuks i placebo (pacjenci otrzymujący leki trombolityczne nie działające wybiórczo względem fibryny (77,3%), pacjenci nie leczeni reperfuzyjnie (22%), pacjenci otrzymujący leki trombolityczne działające wybiórczo względem fibryny (0,3%), pacjenci poddani pierwotnej PCI (0,4%)), częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 14,0% w grupie placebo do 11,3% (współczynnik ryzyka 0,80, 95% CI, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). W zdefiniowanej wcześniej podgrupie, w której porównywano fondaparynuks i UFH (pacjenci poddani pierwotnej PCI (58,5%), pacjenci otrzymujący leki trombolityczne działające wybiórczo względem fibryny (13%), pacjenci otrzymujący leki trombolityczne nie działające wybiórczo względem fibryny (2,6%) i pacjenci nie leczeni reperfuzyjnie (25,9%)), nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie wpływu fondaparynuksu i UFH na częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30, która wynosiła odpowiednio 8,3% i 8,7% (współczynnik ryzyka 0,94, 95% CI, 0,79, 1,11 $p = 0,460$). Jednakże w tej podgrupie, wśród populacji pacjentów otrzymujących leki trombolityczne lub nie leczonych reperfuzyjnie (tj. pacjentów nie poddanych pierwotnej PCI), częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 14,3% w przypadku stosowania UFH do 11,5% w przypadku fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,79, 95% CI, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Do 30 dnia obserwacji, stwierdzono znamienne zmniejszenie śmiertelności ogólnej z 8,9% w grupie kontrolnej do 7,8% w grupie fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,87, 95% CI, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Różnica w zakresie śmiertelności była statystycznie istotna w podgrupie 1 (porównanie z placebo) ale nie w podgrupie 2 (porównanie z UFH). Korzystny wpływ w odniesieniu do śmiertelności wykazany w grupie fondaparynuksu utrzymywał się do czasu zakończenia obserwacji pacjentów trwającej do dnia 180.

U pacjentów, u których przeprowadzono rewaskularyzację za pomocą leków trombolitycznych fondaparynuks istotnie zmniejszał częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30, z 13,6% w grupie kontrolnej do 10,9% (współczynnik ryzyka 0,79, 95%CI, 0,68;0,93, $p = 0,003$). Wśród pacjentów, u których początkowo nie zastosowano leczenia reperfuzyjnego częstość występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 była istotnie zmniejszona z 15% w grupie kontrolnej do 12,1% w grupie fondaparynuksu (współczynnik ryzyka 0,79, 95% CI, 0,65;0,97, $p = 0,023$). U pacjentów poddanych pierwotnej PCI nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania zgonu/ponownego zawału mięśnia sercowego do dnia 30 pomiędzy obiema grupami [6,0% w grupie fondaparynuksu vs 4,8% w grupie kontrolnej; współczynnik ryzyka 1,26, 95% CI, 0,96, 1,66)].

Do dnia 9 u 1,1% pacjentów leczonych fondaparynuksiem i u 1,4% pacjentów z grupy kontrolnej wystąpił ciężki krwotok. U pacjentów, u których zastosowano leczenie trombolityczne ciężki krwotok wystąpił u 1,3% w grupie fondaparynuksu i u 2% w grupie kontrolnej. U pacjentów, u których początkowo nie zastosowano leczenia reperfuzyjnego częstość występowania ciężkiego krwotoku wynosiła 1,2% w grupie fondaparynuksu i 1,5% w grupie kontrolnej. U pacjentów poddanych pierwotnej PCI częstość występowania ciężkiego krwotoku wynosiła 1,0% w grupie fondaparynuksu i 0,4% w grupie kontrolnej.

Wyniki w zakresie skuteczności oraz występowania ciężkiego krwotoku były podobne w zdefiniowanych wcześniej podgrupach pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci otrzymujący jednocześnie różne leki przeciwplatekcyjne (aspiryna, pochodne tienopiryny).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuks jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodym, zdrowym osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{max} = 0,34$ mg/l) jest osiągane 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego C_{max} są osiągane 25 minut po podaniu.

U zdrowych osobników w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu podskórnym jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi, jest osiągany po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem C_{max} i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuksu w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) i C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7 – 11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombiną wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4 (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż ATIII, nie należy się spodziewać interakcji z innymi produktami leczniczymi polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Metabolizm

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro, fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Wydalenie/Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmieniony związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie był badany w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddawanych operacjom ortopedycznym, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h w umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej poddanym operacjom ortopedycznym.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9 % zwiększenie na 10 kg).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie oceniano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczność nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach, odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie są niewystarczające z powodu ograniczonej ekspozycji.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

Jeśli sól sodowa fondaparynuksu przed podaniem dodawana jest do małego pojemnika z 0,9% roztworem soli fizjologicznej, infuzja powinna być dokonana niezwłocznie, jednakże przygotowany w ten sposób lek może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 24 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru bromobutyłu lub chlorobutyłu.

Preparat Quixidar dostępny jest w opakowaniach po 2,7,10 i 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym koloru niebieskiego. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki. Podając preparat dożylnie, przez uprzednio założoną kaniulę, można go podać bezpośrednio lub wykorzystać w tym celu mały pojemnik z 0,9% roztworem soli fizjologicznej (25 lub 50 ml).

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzyć, czy nie zawierają strączeń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku we wstrzyknięciach podskórnych jest zamieszczona w Ulotce dla Pacjenta.

System zabezpieczenia igły w ampulko-strzykawce preparatu Quixidar został zaprojektowany jako automatyczny system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/001-004

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2007

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji
ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quixidar 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja(e) pomocnicza(e): Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis - DVT) i leczenie ostrego zatoru płucnego (ang. Pulmonary Embolism - PE), z wyjątkiem pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i pacjentów, u których konieczna jest tromboliza lub płucna embolektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 7,5 mg (pacjenci z masą ciała ≥ 50 , ≤ 100 kg) raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów z masą ciała < 50 kg, zalecana dawka wynosi 5 mg. U pacjentów z masą ciała > 100 kg, zalecana dawka wynosi 10 mg.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 5 dni i do czasu ustalenia odpowiedniej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2 do 3). Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe i zwykle w ciągu 72 godzin. W badaniach klinicznych, średni czas podawania leku wynosił 7 dni i doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia powyżej 10 dni jest ograniczone.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu, ponieważ czynność nerek słabnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenie czynności nerek - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4.).

Nie ma doświadczeń w stosowaniu leku zarówno w podgrupie pacjentów z dużą masą ciała (> 100 kg), jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). W tej podgrupie pacjentów, po początkowej dawce dobowej 10 mg można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.4.).

Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skóry, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdza
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Doświadczenia w stosowaniu fondaparynuksu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie są ograniczone; nie ma doświadczeń w stosowaniu leku u pacjentów, u których konieczna jest tromboliza, embolektomia lub założenie filtra żyły głównej.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrznaczaskowym lub w krótkim czasie po zabiegu chirurgicznym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu chirurgicznym i w specjalnych grupach pacjentów przedstawionych poniżej.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, którzy ostatnio przebyli zabieg chirurgiczny (<3 dni) i u których choć raz zastosowano chirurgiczną hemostazę.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowozatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tiklopidyna lub kłopidogrel) i

niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednocześnie stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących fondaparynuks w leczeniu, a nie w profilaktyce VTE, w przypadku zabiegu operacyjnego nie należy stosować znieczulenia rdzeniowego / zewnątrzoponowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). Częstości występowania przypadków krwawienia u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE w wieku <65 lat, 65-70 lat i >75 lat wynosiły odpowiednio 3,0%, 4,5% i 6,5%. Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,5%, 3,6% i 8,3%, podczas gdy częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny (UFH) w leczeniu PE wynosiły 5,5%, 6,6% i 7,4%. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu leku u pacjentów z masą ciała <50 kg jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek. Wiadomo, że fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Częstości występowania przypadków krwawień u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE z prawidłową czynnością nerek, lekkim zaburzeniem czynności nerek, umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosiły odpowiednio 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) i 14,5% (8/55). Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) i 11,1% (2/18), a u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny w leczeniu PE wynosiły odpowiednio 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) i 10,7% (3/28).

Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu oszacowanego podczas badania klinicznego (średnio 7 dni) (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie fondaparynuksu należy wnikliwie rozważyć z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. i nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT) typu II. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostało zbadane.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych fondaparynuksu doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu; fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał na monitorowanie (INR) przeciwzakrzepowej aktywności warfaryny.

Inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu zostało ocenione u 2 517 pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i leczonych fondaparynuksiem średnio przez 7 dni. Najczęstszym objawem niepożądanym były powikłania krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwe związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$; bardzo rzadko $\leq 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowozatorowych ¹
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwimocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczno-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzmoźgowe), trombocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból, obrzęk <i>Rzadko:</i> reakcja w miejscu wstrzyknięcia

(1) pojedyncze zdarzenia niepożądane nie zostały wzięte pod uwagę, oprócz tych, które były istotne medycznie.

(2) Npn oznacza azot pozabiałkowy, występujący w moczniku, kwasie moczowym, aminokwasach itp.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu wyższe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii, takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu, fondaparynuks nie wpływa, w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu w leczeniu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatoru płucnego (PE). Ponad 4 874 pacjentów brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej objawowej DVT, fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 kg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z solą sodową enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. podawaną we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. W sumie leczono 2 192 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 26 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97. dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia enoksaparyną (częstotliwość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,9% i 4,1%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Leczenie zatoru płucnego

Randomizowane otwarte badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów z ostrym objawowym PE. Rozpoznanie było potwierdzone za pomocą obiektywnych testów (scyntygram płuc, angiografia

tętnicy płucnej lub tomografia komputerowa). Pacjenci, u których konieczna była tromboliza lub embolektomia lub założenie filtru żyły głównej zostali wykluczeni z badania. Randomizowani pacjenci mogli być wstępnie leczeni niefrakcjonowaną heparyną (UFH) podczas skринingowej fazy, ale pacjenci leczeni dłużej niż 24 godziny lekami przeciwzakrzepowymi w dawce terapeutycznej lub z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się leczeniu byli wykluczeni z badania. Fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 mg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z niefrakcjonowaną heparyną podawaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (5 000 j.m.), a następnie w ciągłej infuzji dożylniej dostosowanej tak, aby utrzymać wartość aPTT 1,5-2,5 razy większą od wartości kontrolnej. W sumie leczono 2 184 pacjentów ; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 22 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97. dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia niefrakcjonowaną heparyną (częstotliwość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,8% i 5,0%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,3% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka soli sodowej fondaparynuksu jest wyprowadzona ze stężenia fondaparynuksu w osoczu określonego ilościowo przez aktywność przeciw czynnikowi Xa. Tylko fondaparynuks może być stosowany do kalibrowania testu anty-Xa (międzynarodowe standardy heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) nie są odpowiednie do tego zastosowania). Wskutek tego, stężenie fondaparynuksu jest wyrażone w miligramach (mg).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{\max} = 0,34$ mg/l) jest osiągane 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego $C_{\max}$ są osiągane 25 minut po podaniu.

U zdrowych osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągany po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem $C_{\max}$ i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

W leczeniu DVT i PE u pacjentów otrzymujących fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg włącznie) i 10 mg (masa ciała > 100 kg) jeden raz na dobę, dawki dostosowane do masy ciała zapewniały podobną ekspozycję we wszystkich kategoriach wagowych. Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów z VTE otrzymujących fondaparynuks w proponowanym schemacie dawkowania jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla $C_{\max}$ (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla $C_{\min}$ (mg/l).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7-11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombina z wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4. (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi, polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Metabolizm

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Wydalenie (eliminacja)

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmieniony związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie był badany w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddanych operacjom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), poddanych operacjom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h u pacjentów z umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9 % zwiększenie na 10 kg).

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej, poddanymi operacjom ortopedycznym.

Zaburzenie czynności wątroby - Nie oceniano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru chlorobutylu.

Preparat Quixidar 5 mg/0,4 dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym koloru pomarańczowego. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

Ampułko-strzykawka preparatu Quixidar została zaprojektowana z automatycznym systemem zabezpieczenia igły w celu zapobiegania zakłucia igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21. marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka.

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 7,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja(e) pomocnicza(e): Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis - DVT) i leczenie ostrego zatoru płucnego (ang. Pulmonary Embolism - PE), z wyjątkiem pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i pacjentów, u których konieczna jest tromboliza lub płucna embolektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 7,5 mg (pacjenci z masą ciała ≥ 50 , ≤ 100 kg) raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów z masą ciała < 50 kg, zalecana dawka wynosi 5 mg. U pacjentów z masą ciała > 100 kg, zalecana dawka wynosi 10 mg.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 5 dni i do czasu ustalenia odpowiedniej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2 do 3). Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe i zwykle w ciągu 72 godzin. W badaniach klinicznych, średni czas podawania leku wynosił 7 dni i doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia powyżej 10 dni jest ograniczone.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu, ponieważ czynność nerek słabnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenie czynności nerek - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4.).

Nie ma doświadczeń w stosowaniu leku zarówno w podgrupie pacjentów z dużą masą ciała (> 100 kg), jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). W tej podgrupie pacjentów, po początkowej dawce dobowej 10 mg można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.4.).

Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylną-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Iglę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skórny, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skórny należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdza
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Doświadczenia w stosowaniu fondaparynuksu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie są ograniczone; nie ma doświadczeń w stosowaniu leku u pacjentów, u których konieczna jest tromboliza, embolektomia lub założenie filtra żyły głównej.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi $<50\ 000/\text{mm}^3$), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrznaczaskowym lub w krótkim czasie po zabiegu chirurgicznym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu chirurgicznym i w specjalnych grupach pacjentów przedstawionych poniżej.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, którzy ostatnio przebyli zabieg chirurgiczny (<3 dni) i u których choć raz zastosowano chirurgiczną hemostazę.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin-LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowozatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tiklopidyna lub kłopidogrel) i

niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednocześnie stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących fondaparynuks w leczeniu, a nie w profilaktyce VTE, w przypadku zabiegu operacyjnego nie należy stosować znieczulenia rdzeniowego / zewnątrzoponowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). Częstości występowania przypadków krwawienia u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE w wieku <65 lat, 65-70 lat i >75 lat wynosiły odpowiednio 3,0%, 4,5% i 6,5%. Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,5%, 3,6% i 8,3%, podczas gdy częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny (UFH) w leczeniu PE wynosiły odpowiednio - 5,5%, 6,6% i 7,4%. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu leku u pacjentów z masą ciała <50 kg jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek. Wiadomo, że fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Częstości występowania przypadków krwawień u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE z prawidłową czynnością nerek, lekkim zaburzeniem czynności nerek, umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosiły odpowiednio 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) i 14,5% (8/55). Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) i 11,1% (2/18), a u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny w leczeniu PE wynosiły odpowiednio 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) i 10,7% (3/28).

Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu oszacowanego podczas badania klinicznego (średnio 7 dni) (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie fondaparynuksu należy wnikliwie rozważyć z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. i nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT) typu II. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostało zbadane.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych fondaparynuksu doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu; fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał na monitorowanie (INR) przeciwzakrzepowej aktywności warfaryny.

Inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksydam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksydamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu zostało ocenione u 2 517 pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i leczonych fondaparynuksiem średnio przez 7 dni. Najczęstszym objawem niepożądanym były powikłania krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwie związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$; bardzo rzadko $\leq 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowozatorowych ¹
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwimocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczno-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzmoźgowe), trombocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból, obrzęk <i>Rzadko:</i> reakcja w miejscu wstrzyknięcia

(1) pojedyncze zdarzenia niepożądane nie zostały wzięte pod uwagę, oprócz tych, które były istotne medycznie.

(2) Npn oznacza azot pozabiałkowy, występujący w moczniku, kwasie moczowym, aminokwasach itp.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu wyższe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii, takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu, fondaparynuks nie wpływa, w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu w leczeniu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatoru płucnego (PE). Ponad 4 874 pacjentów brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej objawowej DVT, fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 kg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z solą sodową enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. podawaną we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. W sumie leczono 2 192 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 26 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia enoksaparyną (częstotliwość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,9% i 4,1%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Leczenie zatoru płucnego

Randomizowane otwarte badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów z ostrym objawowym PE. Rozpoznanie było potwierdzone za pomocą obiektywnych testów (scyntygram płuc, angiografia

tętnicy płucnej lub tomografia komputerowa). Pacjenci, u których konieczna była tromboliza lub embolektomia lub założenie filtru żyły głównej zostali wykluczeni z badania. Randomizowani pacjenci mogli być wstępnie leczeni niefrakcjonowaną heparyną (UFH) podczas skринingowej fazy, ale pacjenci leczeni dłużej niż 24 godziny lekami przeciwzakrzepowymi w dawce terapeutycznej lub z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się leczeniu byli wykluczeni z badania. Fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 mg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z niefrakcjonowaną heparyną podawaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (5 000 j.m.), a następnie w ciągłej infuzji dożylnej dostosowanej tak, aby utrzymać wartość aPTT 1,5-2,5 razy większą od wartości kontrolnej. W sumie leczono 2 184 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 22 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia niefrakcjonowaną heparyną (częstotliwość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,8% i 5,0%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,3% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka soli sodowej fondaparynuksu jest wyprowadzona ze stężenia fondaparynuksu w osoczu określonego ilościowo przez aktywność przeciw czynnikowi Xa. Tylko fondaparynuks może być stosowany do kalibrowania testu anty-Xa (międzynarodowe standardy heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) nie są odpowiednie do tego zastosowania). Wskutek tego, stężenie fondaparynuksu jest wyrażone w miligramach (mg).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{\max} = 0,34$ mg/l) jest osiągane 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego $C_{\max}$ są osiągane 25 minut po podaniu.

U zdrowych osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągany po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem $C_{\max}$ i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

W leczeniu DVT i PE u pacjentów otrzymujących fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg włącznie) i 10 mg (masa ciała > 100 kg) jeden raz na dobę, dawki dostosowane do masy ciała zapewniały podobną ekspozycję we wszystkich kategoriach wagowych. Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów z VTE otrzymujących fondaparynuks w proponowanym schemacie dawkowania jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla $C_{\max}$ (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla $C_{\min}$ (mg/l).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7-11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombina z wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4. (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi, polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Metabolizm

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Wydalenie (eliminacja)

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie był badany w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddanych operacjom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), poddanych operacjom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h u pacjentów z umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9 % zwiększenie na 10 kg).

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej, poddanymi operacjom ortopedycznym.

Zaburzenie czynności wątroby - Nie oceniano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodortlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru chlorobutylu.

Preparat Quixidar 7,5 mg/0,6 dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym koloru karmazynowego. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

Ampulko-strzykawka preparatu Quixidar została zaprojektowana z automatycznym systemem zabezpieczenia igły w celu zapobiegania zakłucia igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21. marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21. marca 2007

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji
ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quixidar 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka.

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 10 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Substancja(e) pomocnicza(e): Zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest klarownym i bezbarwnym do jasnożółtego płynem.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Vein Thrombosis - DVT) i leczenie ostrego zatoru płucnego (ang. Pulmonary Embolism - PE), z wyjątkiem pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i pacjentów, u których konieczna jest tromboliza lub płucna embolektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 7,5 mg (pacjenci z masą ciała ≥ 50 , ≤ 100 kg) raz na dobę, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów z masą ciała < 50 kg, zalecana dawka wynosi 5 mg. U pacjentów z masą ciała > 100 kg, zalecana dawka wynosi 10 mg.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 5 dni i do czasu ustalenia odpowiedniej terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2 do 3). Jednoczesne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe i zwykle w ciągu 72 godzin. W badaniach klinicznych, średni czas podawania leku wynosił 7 dni i doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia powyżej 10 dni jest ograniczone.

Szczegółne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. U pacjentów ≥ 75 lat należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu ponieważ czynność nerek słabnie wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenie czynności nerek - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie ma doświadczeń w stosowaniu leku zarówno w podgrupie pacjentów z dużą masą ciała (> 100 kg), jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). W tej podgrupie pacjentów, po początkowej dawce dobowej 10 mg można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.4).

Fondaparynuksu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby - Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 17 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Fondaparynuks jest podawany w głębokim podskórnym wstrzyknięciu pacjentowi leżącemu. Miejsca podawania należy zmieniać na przemian między lewą i prawą przednio-boczną ścianą brzucha, a lewą i prawą tylnio-boczną ścianą brzucha. W celu uniknięcia utraty leku podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy opróżniać strzykawki z pęcherzyków powietrza przed wstrzyknięciem preparatu. Igłę należy wprowadzić na całą jej długość, prostopadle w fałd skóry, trzymany między kciukiem a palcem wskazującym; fałd skóry należy trzymać przez cały czas trwania wstrzykiwania leku.

Dodatkowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- czynne, klinicznie znaczące krwawienie
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fondaparynuks jest przeznaczony tylko do stosowania podskórnego. Nie należy podawać leku domięśniowo.

Doświadczenia w stosowaniu fondaparynuksu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie są ograniczone; nie ma doświadczeń w stosowaniu leku u pacjentów, u których konieczna jest tromboliza, embolektomia lub założenie filtra żyły głównej.

Krwotok

Fondaparynuks należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku, takich jak pacjenci z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krwawienia (np. liczba płytek krwi <50 000/mm³), z czynną żołądkowo-jelitową chorobą wrzodową i przebyłym ostatnio krwotokiem wewnątrznaczyniowym lub w krótkim czasie po zabiegu chirurgicznym mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycznym zabiegu chirurgicznym i w specjalnych grupach pacjentów przedstawionych poniżej.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u pacjentów, którzy ostatnio przebyli zabieg chirurgiczny (<3 dni) i u których choć raz zastosowano chirurgiczną hemostazę.

Środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku, nie należy podawać jednocześnie z fondaparynuksiem. Do tych środków zalicza się takie jak: dezyrudin, środki fibrynolityczne, antagoniści receptora GP IIb/IIIa, heparyna, heparynoidy oraz heparyna drobnocząsteczkowa (ang. Low Molecular Weight Heparin - LMWH). Podczas leczenia żylnych incydentów zakrzepowozatorowych (ang. Venous Thromboembolic Events - VTE) jednoczesne leczenie antagonistą witaminy K należy prowadzić zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.5. Inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (kwas acetylosalicylowy, dipirydamol, sulfinpirazon, tiklopidyna lub kłopidogrel) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować z ostrożnością. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, to konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta.

Znieczulenie rdzeniowe / zewnątrzoponowe

U pacjentów otrzymujących fondaparynuks w leczeniu, a nie w profilaktyce VTE, w przypadku zabiegu operacyjnego nie należy stosować znieczulenia rdzeniowego / zewnątrzoponowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacja pacjentów w podeszłym wieku ma zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. Ponieważ czynność nerek zazwyczaj słabnie wraz z wiekiem, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić zmniejszona eliminacja leku i zwiększona ekspozycja na fondaparynuks (patrz punkt 5.2). Częstości występowania przypadków krwawienia u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE w wieku <65 lat, 65-70 lat i >75 lat wynosiły odpowiednio 3,0%, 4,5% i 6,5%. Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,5%, 3,6% i 8,3%, podczas gdy częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny (UFH) w leczeniu PE wynosiły odpowiednio - 5,5%, 6,6% i 7,4%. U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu (patrz punkt 4.2).

Mała masa ciała

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu leku u pacjentów z masą ciała <50 kg jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ryzyko wystąpienia krwawienia zwiększa się wraz ze zwiększeniem zaburzenia czynności nerek. Wiadomo, że fondaparynuks jest wydalany głównie przez nerki. Częstości występowania przypadków krwawień u pacjentów otrzymujących zalecane dawki w leczeniu DVT lub PE z prawidłową czynnością nerek, lekkim zaburzeniem czynności nerek, umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosiły odpowiednio 3,0% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) i 14,5% (8/55). Odpowiednie częstości u pacjentów otrzymujących zalecane dawki enoksaparyny w leczeniu DVT wynosiły odpowiednio 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) i 11,1% (2/18), a u pacjentów otrzymujących zalecane dawki niefrakcjonowanej heparyny w leczeniu PE wynosiły odpowiednio 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) i 10,7% (3/28).

Fondaparynuks jest przeciwwskazany w ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu oszacowanego podczas badania klinicznego (średnio 7 dni) (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nie ma doświadczeń w podgrupie pacjentów zarówno z dużą masą ciała (>100 kg), jak i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania fondaparynuksu u tych pacjentów. Po początkowej dawce dobowej 10 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 7,5 mg, opierając się na modelu farmakokinetycznym leku (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby

Stosowanie fondaparynuksu należy wnikliwie rozważyć z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia spowodowanego niedoborem czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z trombocytopenią indukowaną przez heparynę

Fondaparynuks nie wiąże się z czynnikiem płytkowym 4. i nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę (ang. Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT) typu II. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu u pacjentów z HIT typu II nie zostało zbadane.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe podczas jednoczesnego podawania fondaparynuksu i środków, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych fondaparynuksu doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu; fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał na monitorowanie (INR) przeciwzakrzepowej aktywności warfaryny.

Inhibitory płytek (kwas acetylosalicylowy), NLPZ (piroksykam) i digoksyna nie wpływały na farmakokinetykę fondaparynuksu. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał ani na czas krwawienia podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym lub piroksykamem, ani na farmakokinetykę digoksyny w stanie równowagi.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fondaparynuksu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Fondaparynuksu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Fondaparynuks jest wydzielany do mleka szczurów, ale nie wiadomo, czy fondaparynuks jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmić piersią podczas leczenia fondaparynuksiem. Jest mało prawdopodobne wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania fondaparynuksu zostało ocenione u 2 517 pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i leczonych fondaparynuksiem średnio przez 7 dni. Najczęstszym objawem niepożądanym były powikłania krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane zgłaszane przez badaczy, jako co najmniej możliwie związane z fondaparynuksiem są przedstawione w obrębie każdej grupy częstości (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$; bardzo rzadko $\leq 1/10\ 000$) i kategorii układów i narządów w kolejności od najcięższych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane u pacjentów leczonych z powodu żylnych incydentów zakrzepowozatorowych ¹
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Często:</i> krwawienie (żołądkowo-jelitowe, krwimocz, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwotok maciczno-pochwowy, wylew krwi do stawu, do gałki ocznej, plamica, siniak) <i>Niezbyt często:</i> niedokrwistość, małopłytkowość <i>Rzadko:</i> inne krwawienia (wątrobowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzmożgowe), trombocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko:</i> reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego (ang. non-protein-nitrogen – Npn) (2)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból głowy <i>Rzadko:</i> zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<i>Niezbyt często:</i> zaburzenie czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<i>Rzadko:</i> wysypka rumieniowata
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<i>Niezbyt często:</i> ból, obrzęk <i>Rzadko:</i> reakcja w miejscu wstrzyknięcia

(1) pojedyncze zdarzenia niepożądane nie zostały wzięte pod uwagę, oprócz tych, które były istotne medycznie.

(2) Npn oznacza azot pozabiałkowy, występujący w moczniku, kwasie moczowym, aminokwasach itp.

4.9 Przedawkowanie

Dawki fondaparynuksu wyższe niż zalecane mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie jest znane antidotum dla fondaparynuksu.

Należy przerwać leczenie w przypadku przedawkowania leku z towarzyszącymi powikłaniami krwotocznymi i poszukać pierwotnej przyczyny takiego stanu. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniej terapii, takiej jak chirurgiczna hemostaza, transfuzja wymienna krwi, przetoczenie świeżej plazmy, plazmafereza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe.
kod ATC: B01AX05

Działanie farmakodynamiczne

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (antytrombiny). Poprzez selektywne wiązanie antytrombiny fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez antytrombinę. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

W dawkach stosowanych w leczeniu fondaparynuks nie wpływa w klinicznie znaczącym stopniu, na rutynowe testy krzepnięcia, takie jak czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated Partial Thromboplastin Time - aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ang. Activated Clotting Time - ACT) lub czas protrombinowy (ang. prothrombin time - PT)/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) w osoczu, ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. W wyższych dawkach mogą wystąpić umiarkowane zmiany aPTT. Fondaparynuks w dawce 10 mg, stosowanej w badaniach nad interakcjami, nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową (INR) warfaryny.

Fondaparynuks nie reaguje krzyżowo z surowicami pacjentów z trombocytopenią indukowaną przez heparynę.

Badania kliniczne

Celem programu badań klinicznych fondaparynuksu w leczeniu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych było zademonstrowanie skuteczności fondaparynuksu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatoru płucnego (PE). Ponad 4 874 pacjentów brało udział w kontrolowanych badaniach klinicznych II i III Fazy.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej objawowej DVT, fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 kg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z solą sodową enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. podawaną we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. W sumie leczono 2 192 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 26 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia enoksaparyną (częstotliwość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,9% i 4,1%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,1% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,2% pacjentów otrzymujących enoksaparynę.

Leczenie zatoru płucnego

Randomizowane otwarte badanie kliniczne zostało przeprowadzone u pacjentów z ostrym objawowym PE. Rozpoznanie było potwierdzone za pomocą obiektywnych testów (scyntygram płuc,

angiografia tętnicy płucnej lub tomografia komputerowa). Pacjenci, u których konieczna była tromboliza lub embolektomia lub założenie filtru żyły głównej zostali wykluczeni z badania. Randomizowani pacjenci mogli być wstępnie leczeni niefrakcjonowaną heparyną (UFH) podczas skriningowej fazy, ale pacjenci leczeni dłużej niż 24 godziny lekami przeciwzakrzepowymi w dawce terapeutycznej lub z nadciśnieniem tętniczym nie poddającym się leczeniu byli wykluczeni z badania. Fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała ≥ 50 mg ≤ 100 kg) lub 10 mg (masa ciała > 100 kg) podawany we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz na dobę był porównywany z niefrakcjonowaną heparyną podawaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (5 000 j.m.), a następnie w ciągłej infuzji dożylnej dostosowanej tak, aby utrzymać wartość aPTT 1,5-2,5 razy większą od wartości kontrolnej. W sumie leczono 2 184 pacjentów; w obydwu grupach pacjenci byli leczeni co najmniej przez 5 dni i nie dłużej niż 22 dni (średnio 7 dni). Pacjenci z obydwu badanych grup byli leczeni antagonistą witaminy K, które zwykle rozpoczynało się w ciągu 72 godzin po pierwszym podaniu leku podczas badania i było kontynuowane przez 90 ± 7 dni, z regularnym dostosowywaniem dawki leku w celu osiągnięcia wartości INR 2 do 3. Na pierwotny punkt końcowy skuteczności leku składały się potwierdzone objawowe nawracające VTE nie powodujące zgonu i VTE kończące się zgonem, zgłaszane do 97 dnia. Leczenie fondaparynuksiem wykazało, że nie jest gorsze od leczenia niefrakcjonowaną heparyną (częstotliwość występowania VTE wynosiła odpowiednio 3,8% i 5,0%).

Duże krwawienia podczas początkowego okresu leczenia obserwowano u 1,3% pacjentów otrzymujących fondaparynuks, w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących niefrakcjonowaną heparynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka soli sodowej fondaparynuksu jest wyprowadzona ze stężenia fondaparynuksu w osoczu określonego ilościowo przez aktywność przeciw czynnikowi Xa. Tylko fondaparynuks może być stosowany do kalibrowania testu anty-Xa (międzynarodowe standardy heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) nie są odpowiednie do tego zastosowania). Wskutek tego, stężenie fondaparynuksu jest wyrażone w miligramach (mg).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym fondaparynuksu jest całkowicie i szybko wchłaniany (całkowita biodostępność 100 %). Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu młodemu, zdrowemu osobom fondaparynuksu, w dawce 2,5 mg, maksymalne stężenie w osoczu (średnia wartość $C_{\max} = 0,34$ mg/l) jest osiągane 2 godziny po podaniu. Stężenia leku w osoczu, wynoszące połowę wartości średniego $C_{\max}$ są osiągane 25 minut po podaniu.

U zdrowych osób w podeszłym wieku farmakokinetyka fondaparynuksu jest liniowa dla dawek od 2 do 8 mg podawanych drogą podskórną. Po podawaniu jednej dawki na dobę, stan równowagi stężeń leku w osoczu krwi jest osiągany po 3 do 4 dni z 1,3-krotnym zwiększeniem $C_{\max}$ i AUC.

Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów poddanych operacji wymiany stawu biodrowego, otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). U pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej związanym z ich podeszłym wiekiem, stężenia w osoczu dla fondaparynuksu w stanie równowagi wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

W leczeniu DVT i PE u pacjentów otrzymujących fondaparynuks w dawce 5 mg (masa ciała < 50 kg), 7,5 mg (masa ciała 50-100 kg włącznie) i 10 mg (masa ciała > 100 kg) jeden raz na dobę, dawki dostosowane do masy ciała zapewniały podobną ekspozycję we wszystkich kategoriach wagowych. Średnie (CV%) oszacowane parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla fondaparynuksu u pacjentów z VTE otrzymujących fondaparynuks w proponowanym schemacie dawkowania jeden raz na dobę wynoszą: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) i $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Skojarzone 5. i 95. percentyle wynoszą odpowiednio 0,97 i 1,92 dla $C_{\max}$ (mg/l) i 0,24 oraz 0,95 dla $C_{\min}$ (mg/l).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji fondaparynuksu jest ograniczona (7-11 litrów). *In vitro*, fondaparynuks silnie i swoiście wiąże się z białkiem antytrombina z wiązaniem zależnym od dawki leku i stężenia w osoczu (98,6 % do 97,0 % w zakresie stężenia od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparynuks nie wiąże się znacząco z innymi białkami osocza, w tym z czynnikiem płytkowym 4. (PF4).

Ponieważ fondaparynuks nie wiąże się znacząco z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie oczekuje się interakcji z innymi produktami leczniczymi polegających na wypieraniu ich z połączeń z białkami.

Metabolizm

Chociaż nie oceniono w pełni metabolizmu leku, to nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany, a w szczególności by powstawały aktywne metabolity.

In vitro fondaparynuks nie hamuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4). Tak więc fondaparynuks najprawdopodobniej *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi na etapie hamowania ich metabolizmu za pośrednictwem CYP.

Wydalenie (eliminacja)

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 17 godzin u młodych, zdrowych osób i około 21 godzin u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks jest wydalany w 64 do 77% przez nerki jako niezmienny związek.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież - Fondaparynuks nie był badany w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku - Czynność nerek może słabnąć z wiekiem i zatem zdolność eliminacji fondaparynuksu może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów >75 lat, poddanych operacjom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, obliczony klirens osocza był 1,2 do 1,4 razy mniejszy niż u pacjentów <65 lat. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Zaburzenie czynności nerek - W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min), poddanych operacjom ortopedycznym i otrzymujących fondaparynuks w dawce 2,5 mg jeden raz na dobę, u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) klirens osocza jest 1,2 do 1,4 razy mniejszy i średnio 2 razy mniejszy u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min). W ciężkim zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens osocza jest około 5 razy niższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wyznaczony na tej podstawie końcowy okres półtrwania wynosił 29 h u pacjentów z umiarkowanym i 72 h u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Podobny model obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu DVT i PE.

Masa ciała - Klirens osocza fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała (9 % zwiększenie na 10 kg).

Płeć - Nie obserwowano różnic zależnych od płci po dostosowaniu dawki do masy ciała.

Rasa - Nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących różnic farmakokinetycznych u osobników różnych ras. Jakkolwiek, badania przeprowadzone u zdrowych osobników z Azji (Japończycy) nie wykazały różnego profilu farmakokinetycznego w porównaniu do zdrowych osobników rasy kaukaskiej. Podobnie, nie obserwowano różnic dotyczących klirensu osocza między pacjentami rasy czarnej i rasy kaukaskiej, poddanymi operacjom ortopedycznym.

Zaburzenie czynności wątroby - Nie oceniano farmakokinetyki fondaparynuksu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym i badania odnośnie toksycznego wpływu na rozmnażanie nie ujawniły szczególnego ryzyka, ale nie dostarczyły odpowiedniej dokumentacji odnośnie marginesów bezpieczeństwa z powodu ograniczonej ekspozycji u gatunków zwierząt.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny
Wodorotlenek sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cylinder strzykawki ze szkła Typu I (pojemność 1 ml), z przymocowaną igłą o wymiarach 27 x 12,7 mm, zabezpieczony nakrywką tłoka z elastomeru chlorobutylu.

Preparat Quixidar 10 mg/0,8 dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampulko-strzykawk z automatycznym systemem zabezpieczającym koloru fioletowego. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Wstrzyknięcie podskórne należy wykonywać w taki sam sposób jak przy użyciu zwykłej strzykawki.

Roztwory do podawania parenteralnego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają strąceń i nie zmieniły zabarwienia.

Instrukcja dotycząca samodzielnego podawania leku jest zamieszczona w Ulotce Dla Pacjenta.

Ampulko-strzykawka preparatu Quixidar została zaprojektowana z automatycznym systemem zabezpieczenia igły w celu zapobiegania zakłucia igłą po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/015-017, 20

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21. marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji
ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System monitorowania bezpieczeństwa

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu i w czasie gdy produkt pozostaje w obrocie, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić gotowość i działanie systemu monitorowania bezpieczeństwa, opisanego w wersji z czerwca 2006 r., przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa opisanym w wersji 1.2 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawionej w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu, ze wszystkimi późniejszymi zmianami uzgodnionymi z CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć:

- W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualny profil bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka
- W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka
- Na żądanie EMEA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka (0,3 ml) zawiera 1,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampulko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (MM/RRRR)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/005 – 2 ampułko-strzykawki
EU/1/02/207/006 – 7 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/007 – 10 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/008 – 20 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 2,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampulko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego lub dożylnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (MM/RRRR)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/001 – 2 ampułko-strzykawki
EU/1/02/207/002 – 7 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/003 – 10 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/004 – 20 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

s.c./i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Quixidar 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka (0,4 ml) zawiera 5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampulko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Masa ciała poniżej 50 kg.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/009 – 2 ampułko-strzykawki
EU/1/02/207/010 – 7 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/011 – 10 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/018 – 20 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Quixidar 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fondaparynuksu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka (0,6 ml) zawiera 7,5 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampulko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Masa ciała 50-100 kg.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/012 – 2 ampułko-strzykawki
EU/1/02/207/013 – 7 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/014 – 10 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/019 – 20 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quixidar 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fondaparynuksu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulko-strzykawka (0,8 ml) zawiera 10 mg soli sodowej fondaparynuksu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 ampulko-strzykawki z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 7 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 10 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym
Roztwór do wstrzykiwań, 20 ampulko-strzykawek z automatycznym systemem zabezpieczającym

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Masa ciała powyżej 100 kg.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/207/015 – 2 ampułko-strzykawki
EU/1/02/207/016 – 7 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/017 – 10 ampułko-strzykawk
EU/1/02/207/020 – 20 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Quixidar 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
fondaparynuks Na

s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (MM/RRRR)

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań sól sodowa fondaparynuksu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby wydają się być takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Quixidar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Quixidar
3. Jak stosować lek Quixidar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Quixidar
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK QUIXIDAR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Quixidar jest lekiem, który pomaga zapobiegać tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (*lek przeciwzakrzepowy*).

Quixidar zawiera syntetyczną substancję - sól sodową fondaparynuksu. Substancja ta hamuje czynnik krzepnięcia Xa („dziesięć-A”) we krwi i w ten sposób zapobiega powstawaniu niepożądanych zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Lek Quixidar stosuje się w celu:

- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych lub płuc po operacjach ortopedycznych (takich jak operacje stawu biodrowego i kolanowego) lub po operacjach w obrębie jamy brzusznej
- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi podczas i krótko po okresie ograniczonej ruchomości z powodu ostrej choroby.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU QUIXIDAR

Kiedy nie stosować leku Quixidar:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (*nadwrażliwość*) na sól sodową fondaparynuksu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Quixidar
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie
- jeśli u pacjenta występuje bakteryjne zakażenie serca
- jeśli u pacjenta występuje bardzo ciężka choroba nerek.

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. W takim przypadku **nie wolno stosować leku Quixidar**.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Quixidar:

Przed zastosowaniem leku Quixidar należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występuje ryzyko niekontrolowanego krwawienia (*krwotoku*), obejmujące:
 - wrzód żołądka

- zaburzenia krwawienia
 - ostatnio przebyte **krwawienie w mózgu** (*krwawienie wewnątrzczaszkowe*)
 - **ostatnio przebyta operacja** mózgu, kręgosłupa lub oczu
 - **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**
 - **jeśli u pacjenta występuje choroba nerek**
 - **jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej**
 - **jeśli pacjent waży mniej niż 50 kg.**
- **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta zaistniały opisane powyżej okoliczności.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Quixidar u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach. Dotyczy to również leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Quixidar lub też lek Quixidar może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Quixidar nie powinien być przepisywany kobietom w ciąży, chyba że jego zastosowanie jest niezbędne. Karmienie piersią podczas stosowania leku Quixidar nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest **w ciąży** lub podejrzewa, że jest w ciąży, albo jeśli **karmi piersią**, to:

→ **należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.**

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Quixidar

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę i jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK QUIXIDAR

Lek Quixidar należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 2,5 mg raz na dobę, wstrzykiwana mniej więcej w tym samym czasie każdego dnia.

Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, dawka może być zmniejszona do 1,5 mg raz na dobę.

Jak podawany jest lek Quixidar

- Lek Quixidar podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*) w fałd skóry dolnej części brzucha. Ampułko-strzykawki zawierają dokładnie wymaganą dawkę leku. Dostępne są różne strzykawki zawierające odpowiednio dawkę 2,5 mg lub 1,5 mg. **Dokładna instrukcja dotycząca stosowania znajduje się na odwrocie ulotki.**
- **Nie należy wstrzykiwać leku Quixidar w mięśnie.**

Jak długo należy stosować lek Quixidar

Lek Quixidar należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz. Quixidar zapobiega wystąpieniu ciężkiego stanu.

Wstrzyknięcie zbyt dużej dawki leku Quixidar

Z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Quixidar

- **Należy przyjąć dawkę leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**
- **W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.**

Nie należy przerywać stosowania leku Quixidar bez zalecenia lekarza

Jeśli pacjent przerwie leczenie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym, to występuje u niego ryzyko powstania zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych lub płuc. **Zanim pacjent przerwie stosowanie leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.**

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Quixidar może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 100** osób otrzymujących lek Quixidar.

- **krwawienia** (na przykład z miejsca zabiegu operacyjnego, z istniejącego wrzodu żołądka, z nosa, z dziąseł)
- **niedokrwistość** (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych).

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób** otrzymujących lek Quixidar.

- siniaki lub opuchlizna (*obrzęk*)
- mdłości (nudności) lub wymioty
- ból w klatce piersiowej
- duszność
- wysypka lub swędzenie skóry
- sączenie z rany pooperacyjnej
- gorączka
- zmniejszenie lub zwiększenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (*enzymów*) wytwarzanych przez wątrobę.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000 osób** otrzymujących lek Quixidar.

- reakcja alergiczna
- krwawienie wewnętrzne w mózgu lub w jamie brzusznej
- lęk lub dezorientacja
- ból głowy
- omdlenia lub zawroty głowy, obniżenie ciśnienia krwi
- senność lub zmęczenie
- zaczerwienienie skóry
- kaszel
- ból kończyn dolnych lub ból brzucha
- biegunka lub zaparcie
- niestrawność
- zakażenie rany
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę) we krwi
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

Jeśli wystąpią działania niepożądane

→ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK QUIXIDAR

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci
- Nie zamrażać
- Lek Quixidar nie wymaga przechowywania w lodówce.

Nie należy stosować leku Quixidar:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku
- w przypadku zauważenia strąceń w roztworze i zmiany jego zabarwienia
- w przypadku zauważenia, że strzykawka jest uszkodzona
- w przypadku otwarcia strzykawki bez zamiaru bezpośredniego jej użycia.

Usuwanie strzykawek:

Leków i strzykawek **nie** należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Quixidar

- Substancją czynną jest 1,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to chlorek sodu, woda do wstrzykiwań oraz kwas solny i(lub) wodorotlenek sodu do uzyskania odpowiedniego pH.

Lek Quixidar nie zawiera żadnych składników pochodzenia zwierzęcego.

Jak wygląda lek Quixidar i co zawiera opakowanie

Lek Quixidar jest klarownym i bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Dostarczany jest w ampułko-strzykawce jednorazowego użytku, zaopatrzonej w automatyczny system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Lek Quixidar dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Wielka Brytania

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

W celu uzyskania informacji o tym produkcie leczniczym należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Części bezpiecznej strzykawki leku Quixidar

- ① Sztywna nasadka na igłę
- ② Nakrywka
- ③ Tłok
- ④ Uchwyt
- ⑤ Osłonka zabezpieczająca igłę



Strzykawka PRZED UŻYCIEM



Strzykawka PO UŻYCIU



SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU QUIXIDAR

Instrukcja stosowania

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i wytrzeć do sucha ręcznikiem.

2. Należy wyjąć strzykawkę z opakowania i sprawdzić czy:

- nie upłynął termin ważności leku
- roztwór jest klarowny i bezbarwny oraz nie zawiera strąceń
- strzykawka nie została otwarta ani uszkodzona

3. Należy usiąść lub położyć się w wygodnej pozycji.

Wybrać miejsce w dolnej części brzucha, co najmniej 5 cm poniżej pępka (zdjęcie A).

Wstrzyknięcia należy wykonywać **na przemian raz po lewej a raz po prawej stronie** dolnej okolicy brzucha. Takie postępowanie pomoże zmniejszyć dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli wstrzyknięcie w dolną okolicę brzucha nie jest możliwe.



Zdjęcie A

4. Miejsce wstrzyknięcia należy przemyć wacikiem nasączonym spirytusem.

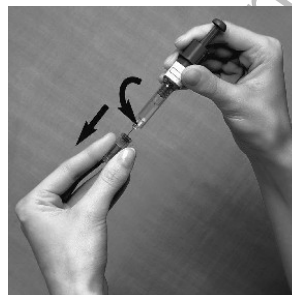
5. Trzon strzykawki należy zdecydowanie trzymać w ręku. Należy zdjąć nakrywkę, która chroni tłok przed naciśnięciem go (zdjęcie B). Nakrywkę tłoka należy wyrzucić.



Zdjęcie B

6. Nasadkę na igłę należy zdjąć, najpierw przekręcając ją, a potem pociągając w prostej linii w stosunku do trzonu strzykawki (zdjęcie C).

Nasadkę na igłę należy wyrzucić.



Zdjęcie C

Ważne uwagi

- **Nie należy dotykać igły** oraz nie należy dopuścić do kontaktu igły z innymi powierzchniami przed wstrzyknięciem.
- Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest normalna. **Nie należy usuwać pęcherzyka powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia** – może to prowadzić do utraty części leku.

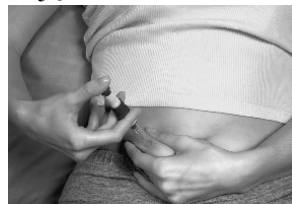
7. Należy palcami delikatnie chwycić wcześniej oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny. Fałd skórny należy trzymać między kciukiem i palcem wskazującym podczas całego okresu wykonywania wstrzyknięcia (zdjęcie D).



Zdjęcie D

8. Strzykawkę należy trzymać palcami za uchwyt w sposób pewny.

Całą długość igły należy wprowadzić pod kątem prostym w fałd skórny (zdjęcie E).



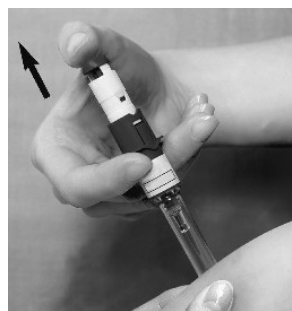
Zdjęcie E

9. Należy wstrzyknąć CAŁĄ zawartość strzykawki naciskając tłok w dół, do czasu aż wystąpi opór. Spowoduje to uaktywnienie automatycznego systemu zabezpieczającego igłę (zdjęcie F).



Zdjęcie F

10. Tłok należy zwolnić, a wtedy igła wycofa się automatycznie ze skóry do osłonki zabezpieczającej, gdzie pozostanie trwale unieruchomiona (zdjęcie G).



Zdjęcie G

Zużytej strzykawki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy usunąć ją zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań sól sodowa fondaparynuksu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby wydają się być takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Quixidar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Quixidar
3. Jak stosować lek Quixidar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Quixidar
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK QUIXIDAR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Quixidar jest lekiem, który pomaga zapobiegać tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (lek przeciwtętny).

Quixidar zawiera syntetyczną substancję - sól sodową fondaparynuksu. Substancja ta hamuje działanie czynnika krzepnięcia Xa („dziesięć-A”) we krwi i w ten sposób zapobiega powstawaniu niepożądanych zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Lek Quixidar stosuje się w celu:

- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych lub płuc po operacjach ortopedycznych (takich jak operacje stawu biodrowego i kolannowego) lub po operacjach w obrębie jamy brzusznej
- zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi podczas i krótko po okresie ograniczonej ruchomości z powodu ostrej choroby
- leczenia niektórych rodzajów zawału serca i ciężkiej choroby wieńcowej (ból spowodowany zwężeniem tętnic w sercu).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU QUIXIDAR

Kiedy nie stosować leku Quixidar:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (*nadwrażliwość*) na sól sodową fondaparynuksu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Quixidar
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie
- jeśli u pacjenta występuje bakteryjne zakażenie serca
- jeśli u pacjenta występuje bardzo ciężka choroba nerek.

→ Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. W takim przypadku **nie** wolno stosować leku Quixidar.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Quixidar:

Przed zastosowaniem leku Quixidar należy poinformować lekarza:

- **jeśli u pacjenta występuje ryzyko niekontrolowanego krwawienia (*krwotoku*)**, obejmujące:
 - wrzód żołądka
 - zaburzenia krwawienia
 - ostatnio przebyte **krwawienie w mózgu** (*krwawienie wewnątrzczaszkowe*)
 - **ostatnio przebyta operacja** mózgu, kręgosłupa lub oczu
 - **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**
 - **jeśli u pacjenta występuje choroba nerek**
 - **jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej**
 - **jeśli pacjent waży mniej niż 50 kg.**
- **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta zaistniały opisane powyżej okoliczności.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Quixidar u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio **lekach**. Dotyczy to również leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Quixidar lub też lek Quixidar może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Quixidar nie powinien być przepisywany kobietom w ciąży, chyba że jego zastosowanie jest niezbędne. Karmienie piersią podczas stosowania leku Quixidar nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest **w ciąży** lub podejrzewa, że jest w ciąży, albo jeśli **karmi piersią**, to:

→ **należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.**

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Quixidar

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę i jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK QUIXIDAR

Lek Quixidar należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 2,5 mg raz na dobę, wstrzykiwana mniej więcej w tym samym czasie każdego dnia.

Jeśli u pacjenta występuje choroba nerek, dawka może być zmniejszona do 1,5 mg raz na dobę.

Jak podawany jest lek Quixidar

- Lek Quixidar podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*) w fałd skóry dolnej części brzucha. Ampułko-strzykawki zawierają dokładnie wymaganą dawkę leku. Dostępne są różne strzykawki zawierające odpowiednio dawkę 2,5 mg lub 1,5 mg. **Dokładna instrukcja dotycząca stosowania znajduje się na odwrocie ulotki.** Podczas leczenia niektórych rodzajów zawału serca, pracownik opieki medycznej może wstrzyknąć pierwszą dawkę leku do żyły (*dożylnie*).
- **Nie należy wstrzykiwać leku Quixidar w mięśnie.**

Jak długo należy stosować lek Quixidar

Lek Quixidar należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz. Quixidar zapobiega wystąpieniu ciężkiego stanu.

Wstrzyknięcie zbyt dużej dawki leku Quixidar

Z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Quixidar

- **Należy przyjąć dawkę leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**
- **W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.**

Nie należy przerywać stosowania leku Quixidar bez zalecenia lekarza

Jeśli pacjent przerwie leczenie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym, to występuje u niego ryzyko powstania zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych lub płuc. **Zanim pacjent przerwie stosowanie leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.**

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Quixidar może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 100** osób otrzymujących lek Quixidar.

- **krwawienia** (na przykład z miejsca zabiegu operacyjnego, z istniejącego wrzodu żołądka, z nosa, z dziąseł)
- **niedokrwistość** (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób** otrzymujących lek Quixidar.

- siniaki lub opuchlizna (*obrzęk*)
- mdłości (*nudności*) lub wymioty
- ból w klatce piersiowej
- duszność
- wysypka lub swędzenie skóry
- sączenie z rany pooperacyjnej
- gorączka
- zmniejszenie lub zwiększenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (*enzymów*) wytwarzanych przez wątrobę.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000 osób** otrzymujących lek Quixidar.

- reakcja alergiczna
- krwawienie wewnętrzne w mózgu lub w jamie brzusznej
- lęk lub dezorientacja
- ból głowy
- omdlenia lub zawroty głowy, obniżenie ciśnienia krwi
- senność lub zmęczenie
- zaczerwienienie skóry
- kaszel
- ból kończyn dolnych lub ból brzucha
- biegunka lub zaparcie
- niestrawność
- zakażenie rany

- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę) we krwi
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi

Jeśli wystąpią działania niepożądane

→ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK QUIXIDAR

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci
- Nie zamrażać
- Lek Quixidar nie wymaga przechowywania w lodówce.

Nie należy stosować leku Quixidar:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku
- w przypadku zauważenia strącen w roztworze lub zmiany jego zabarwienia
- w przypadku zauważenia, że strzykawka jest uszkodzona
- w przypadku otwarcia strzykawki bez zamiaru bezpośredniego jej użycia.

Usuwanie strzykawek:

Leków i strzykawek nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Quixidar

- Substancją czynną jest 2,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to chlorek sodu, woda do wstrzykiwań oraz kwas solny i lub wodorotlenek sodu do uzyskania odpowiedniego pH.

Lek Quixidar nie zawiera żadnych składników pochodzenia zwierzęcego.

Jak wygląda lek Quixidar i co zawiera opakowanie

Lek Quixidar jest klarownym i bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Dostarczany jest w ampułko-strzykawce jednorazowego użytku, zaopatrzonej w automatyczny system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po podaniu leku. Lek Quixidar dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Wielka Brytania

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

W celu uzyskania informacji o tym leku należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Części bezpiecznej strzykawki leku Quixidar

- ① Sztywna nasadka na igłę
- ② Nakrywka
- ③ Tłok
- ④ Uchwyt
- ⑤ Osłonka zabezpieczająca igłę



Strzykawka PRZED UŻYCIEM



Strzykawka PO UŻYCIU



SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU QUIXIDAR

Instrukcja stosowania

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i wytrzeć do sucha ręcznikiem.

2. Należy wyjąć strzykawkę z opakowania i sprawdzić czy:

- nie upłynął termin ważności leku
- roztwór jest klarowny i bezbarwny oraz nie zawiera strąceń
- strzykawka nie została otwarta ani uszkodzona

3. Należy usiąść lub położyć się w wygodnej pozycji.

Wybrać miejsce w dolnej części brzucha, co najmniej 5 cm poniżej pępka (zdjęcie A).

Wstrzyknięcia należy wykonywać **na przemian raz po lewej a raz po prawej stronie** dolnej okolicy brzucha. Takie postępowanie pomoże zmniejszyć dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli wstrzyknięcie w dolną okolicę brzucha nie jest możliwe.



Zdjęcie A

4. Miejsce wstrzyknięcia należy przemyć wacikiem nasączonym spirytusem.

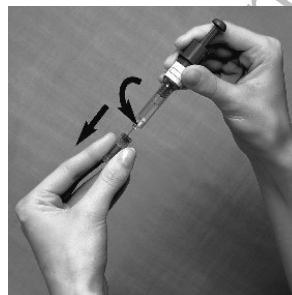
5. **Trzon strzykawki należy zdecydowanie trzymać w ręku.** Należy zdjąć nakrywkę, która chroni tłok przed naciśnięciem go (zdjęcie B). Nakrywkę tłoka należy wyrzucić.



Zdjęcie B

6. **Nasadkę na igłę należy zdjąć**, najpierw przekręcając ją, a potem pociągając w prostej linii w stosunku do trzonu strzykawki (zdjęcie C).

Nasadkę na igłę należy wyrzucić.



Zdjęcie C

Ważne uwagi

- **Nie należy dotykać igły** oraz nie należy dopuścić do kontaktu igły z innymi powierzchniami przed wstrzyknięciem.
- Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest normalna. **Nie należy usuwać pęcherzyka powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia** – może to prowadzić do utraty części leku.

7. **Należy palcami delikatnie chwycić wcześniej oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny.** Fałd skórny należy trzymać między kciukiem i palcem wskazującym podczas całego okresu wykonywania wstrzyknięcia (zdjęcie D).



Zdjęcie D

8. **Strzykawkę należy trzymać palcami za uchwyt w sposób pewny.**

Całą długość igły należy wprowadzić pod kątem prostym w fałd skórny (zdjęcie E).



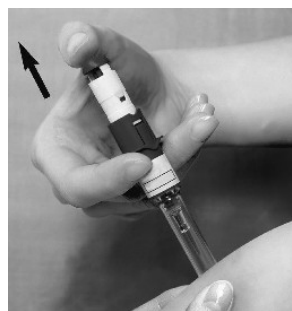
Zdjęcie E

9. **Należy wstrzyknąć CAŁĄ zawartość strzykawki naciskając tłok w dół, do czasu aż wystąpi opór.** Spowoduje to uaktywnienie automatycznego systemu zabezpieczającego igłę (zdjęcie F).



Zdjęcie F

10. **Tłok należy zwolnić**, a wtedy igła wycofa się automatycznie ze skóry do osłonki zabezpieczającej, gdzie pozostanie trwale unieruchomiona (zdjęcie **G**).



Zdjęcie G

Zużytej strzykawki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy usunąć ją zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Quixidar 5 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
Quixidar 10 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
sól sodowa fondaparynuksu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby wydają się być takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Quixidar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Quixidar
3. Jak stosować lek Quixidar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Quixidar
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK QUIXIDAR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Quixidar jest lekiem, który stosowany jest w leczeniu lub pomaga zapobiegać tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (*lek przeciwzakrzepowy*).

Quixidar zawiera syntetyczną substancję - sól sodową fondaparynuksu. Substancja ta hamuje czynnik krzepnięcia Xa („dziesięć-A”) we krwi i w ten sposób zapobiega powstawaniu niepożądanych zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Lek Quixidar stosuje się w leczeniu pacjentów, u których występują zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych (*zakrzepica żył głębokich*) i (lub) płuc (*zator płucny*).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU QUIXIDAR

Kiedy nie stosować leku Quixidar:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (*nadwrażliwość*) na sól sodową fondaparynuksu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Quixidar
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie
- jeśli u pacjenta występuje bakteryjne zakażenie serca
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. W takim przypadku **nie** wolno stosować leku Quixidar.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Quixidar:

Przed zastosowaniem leku Quixidar należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występuje ryzyko **niekontrolowanego krwawienia** (*krwotoku*), obejmujące:
 - wrzód żołądka
 - zaburzenia krwawienia
 - ostatnio przebyte **krwawienie w mózgu** (*krwawienie wewnątrzczaszkowe*)

- ostatnio przebyta operacja mózgu, kręgosłupa lub oczu
 - jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
 - jeśli u pacjenta występuje choroba nerek
 - jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zaistniały opisane powyżej okoliczności.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Quixidar u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 17 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach. Dotyczy to również leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty. Niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Quixidar lub też lek Quixidar może wpływać na działanie innych leków.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Quixidar nie powinien być przepisywany kobietom w ciąży, chyba że jego zastosowanie jest niezbędne. Karmienie piersią podczas stosowania leku Quixidar nie jest zalecane. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży, albo jeśli **karmi piersią**, to:

→ **należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.**

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Quixidar

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 23 mg sodu na dawkę i jest uznawany za zasadniczo niezawierający sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK QUIXIDAR

Lek Quixidar należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Masa ciała pacjenta	Zazwyczaj stosowana dawka
Poniżej 50 kg	5 mg raz na dobę
Od 50 kg do 100 kg	7,5 mg raz na dobę
Powyżej 100 kg	10 mg raz na dobę. Dawka ta może być zmniejszona do 7.5 mg raz na dobę jeśli u pacjenta występuje umiarkowana choroba nerek.

Lek należy wstrzykiwać mniej więcej w tym samym czasie każdego dnia.

Jak podawany jest lek Quixidar

- Lek Quixidar podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnie*) w fałd skóry dolnej części brzucha. Ampułko-strzykawki zawierają dokładnie wymaganą dawkę leku. Dostępne są różne strzykawki zawierające odpowiednio dawkę 5 mg, 7,5 mg i 10 mg. **Dokładna instrukcja dotycząca stosowania znajduje się na odwrocie ulotki.**
- Nie należy wstrzykiwać leku Quixidar w mięśnie.

Jak długo należy stosować lek Quixidar

Lek Quixidar należy stosować tak długo, jak zaleca go lekarz. Quixidar zapobiega wystąpieniu ciężkiego stanu.

Wstrzyknięcie zbyt dużej dawki leku Quixidar

Z powodu wystąpienia zwiększonego ryzyka krwawienia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Quixidar

- **Należy przyjąć dawkę leku niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**
- **W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.**

Nie należy przerywać stosowania leku Quixidar bez zalecenia lekarza

Jeśli pacjent przerwie leczenie bez porozumienia z lekarzem prowadzącym, to istniejące zakrzepy krwi mogą nie być właściwie leczone, a także występuje ryzyko powstania nowych zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych lub płuc. **Zanim pacjent przerwie stosowanie leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.**

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Quixidar może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 100** osób otrzymujących lek Quixidar.

- **krwawienia** (na przykład z miejsca zabiegu operacyjnego, z istniejącego wrzodu żołądka, z nosa, siniaki)

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób** otrzymujących lek Quixidar.

- opuchlizna (obrzęk)
- ból głowy
- ból
- mdłości (*nudności*) lub wymioty
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (*niedokrwistość*)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie aktywności niektórych substancji (*enzymów*) wytwarzanych przez wątrobę

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000 osób** otrzymujących lek Quixidar.

- reakcja alergiczna
- krwawienie wewnętrzne w mózgu lub w jamie brzusznej
- wysypka
- zawroty głowy
- ból i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- zwiększenie liczby płytek krwi (komórek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi)
- zwiększenie ilości azotu pozabiałkowego we krwi

Jeśli wystąpią działania niepożądane

→ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.**

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK QUIXIDAR

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci
- Nie zamrażać
- Lek Quixidar nie wymaga przechowywania w lodówce.

Nie należy stosować leku Quixidar:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku

- w przypadku zauważenia strąceń w roztworze i zmiany jego zabarwienia;
- w przypadku zauważenia, że strzykawka jest uszkodzona;
- w przypadku otwarcia strzykawki bez zamiaru bezpośredniego jej użycia.

Usuwanie strzykawek:

Leków i strzykawek **nie** należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Quixidar

Substancją czynną jest:

- 5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 7,5 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 10 mg soli sodowej fondaparynuksu w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Pozostałe składniki to chlorek sodu, woda do wstrzykiwań oraz kwas solny i lub wodorotlenek sodu do uzyskania odpowiedniego pH.

Lek Quixidar nie zawiera żadnych składników pochodzenia zwierzęcego.

Jak wygląda lek Quixidar i co zawiera opakowanie

Lek Quixidar jest klarownym i bezbarwnym do żółtawego roztworem do wstrzykiwań. Dostarczany jest w ampułko-strzykawce, zaopatrzonej w automatyczny system zabezpieczający przed zakłuciem igłą po podaniu leku.

Lek Quixidar dostępny jest w opakowaniach po 2, 7, 10 i 20 ampułko-strzykawek (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Wielka Brytania

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

W celu uzyskania informacji o tym produkcie leczniczym należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Części bezpiecznej strzykawki leku Quixidar

- ① Sztywna nasadka na igłę
- ② Nakrywka
- ③ Tłok
- ④ Uchwyt
- ⑤ Osłonka zabezpieczająca igłę



Strzykawka PRZED UŻYCIEM



Strzykawka PO UŻYCIU



SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU QUIXIDAR

Instrukcja stosowania

1. Należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem i wytrzeć do sucha ręcznikiem.

2. Należy wyjąć strzykawkę z opakowania i sprawdzić czy:

- nie upłynął termin ważności leku
- roztwór jest klarowny i bezbarwny oraz nie zawiera strąceń
- strzykawka nie została otwarta ani uszkodzona

3. Należy usiąść lub położyć się w wygodnej pozycji.

Wybrać miejsce w dolnej części brzucha, co najmniej 5 cm poniżej pępka (zdjęcie A).

Wstrzyknięcia należy wykonywać **na przemian raz po lewej a raz po prawej stronie** dolnej okolicy brzucha. Takie postępowanie pomoże zmniejszyć dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli wstrzyknięcie w dolną okolicę brzucha nie jest możliwe.



Zdjęcie A

4. Miejsce wstrzyknięcia należy przemyć wacikiem nasączonym spirytusem.

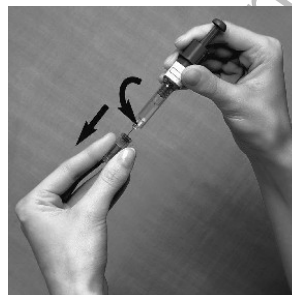
5. Trzon strzykawki należy zdecydowanie trzymać w ręku. Należy zdjąć nakrywkę, która chroni tłok przed naciśnięciem go (zdjęcie B). Nakrywkę tłoka należy wyrzucić.



Zdjęcie B

6. Nasadkę na igłę należy zdjąć, najpierw przekręcając ją, a potem pociągając w prostej linii w stosunku do trzonu strzykawki (zdjęcie C).

Nasadkę na igłę należy wyrzucić.



Zdjęcie C

Ważne uwagi

- **Nie należy dotykać igły** oraz nie należy dopuścić do kontaktu igły z innymi powierzchniami przed wstrzyknięciem.
- Obecność małego pęcherzyka powietrza w strzykawce jest normalna. **Nie należy usuwać pęcherzyka powietrza przed wykonaniem wstrzyknięcia** – może to prowadzić do utraty części leku.

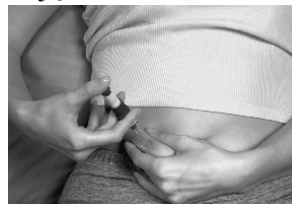
7. Należy palcami delikatnie chwycić wcześniej oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny. Fałd skórny należy trzymać między kciukiem i palcem wskazującym podczas całego okresu wykonywania wstrzyknięcia (zdjęcie D).



Zdjęcie D

8. Strzykawkę należy trzymać palcami za uchwyt w sposób pewny.

Całą długość igły należy wprowadzić pod kątem prostym w fałd skórny (zdjęcie E).



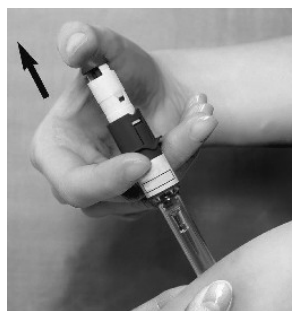
Zdjęcie E

9. Należy wstrzyknąć CAŁĄ zawartość strzykawki naciskając tłok w dół, do czasu aż wystąpi opór. Spowoduje to uaktywnienie automatycznego systemu zabezpieczającego igłę (zdjęcie F).



Zdjęcie F

10. Tłok należy zwolnić, a wtedy igła wycofa się automatycznie ze skóry do osłonki zabezpieczającej, gdzie pozostanie trwale unieruchomiona (zdjęcie G).



Zdjęcie G

Zużytej strzykawki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy usunąć ją zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu