

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,3 ml) conține fondaparinux sodic 1,5 mg.

Excipient(ți): Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal (vezi pct. 5.1).

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute cum sunt insuficiență cardiacă și/sau tulburări respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore sau unei intervenții chirurgicale abdominale

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată postoperator printr-o injecție subcutanată.

Prima doză trebuie administrată la 6 ore după închiderea plăgii chirurgicale, cu condiția să fi fost efectuată hemostaza eficientă.

Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos scade, de obicei până când pacientul începe să se deplaseze, cel puțin 5 până la 9 zile de la operație. Din experiența clinică, la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold, riscul de ETV persistă mai mult de 9 zile după operație. La acești pacienți, folosirea profilaxiei prelungite cu fondaparinux trebuie luată în considerare pentru o perioadă suplimentară de până la 24 de zile (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu afecțiuni medicale care prezintă risc crescut de complicații tromboembolice în urma evaluării riscului individual

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. A fost studiată clinic o durată de administrare de 6-14 zile la pacienții cu afecțiuni medicale (vezi pct. 5.1)

Categorii speciale de pacienți

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, momentul efectuării primei injecții cu fondaparinux necesită respectarea strictă a recomandărilor de administrare la pacienții ≥ 75 ani și/sau la cei cu greutate corporală < 50 de kg și/sau la cei cu insuficiență renală și clearance al creatininei cuprins între 20 și 50 ml/min.

Prima administrare de fondaparinux nu trebuie să aibă loc mai devreme de 6 ore de la închiderea plăgii chirurgicale. Injecția nu trebuie făcută decât dacă hemostaza a fost efectuată eficient (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcat. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea iritării medicamentului în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat numai administrării pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, cum sunt cei cu tulburări de sângerare congenitale sau dobândite (de exemplu: număr de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, la nivelul coloanei vertebrale sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți, după cum se menționează în continuare.

Medicamentele care pot crește riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, fibrinoliticele, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). Când este necesară,

terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă administrarea concomitentă este indispensabilă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, nu poate fi exclusă producerea de hematoame intrarahidiene și epidurale care pot duce la paralizie de lungă durată sau permanentă, în cazul folosirii fondaparinux concomitent cu anestezia rahidiană/ epidurală sau cu puncția lombară. Riscul producerii acestor evenimente rare poate fi crescut de folosirea postoperatorie a cateterelor epidurale a demure sau de folosirea concomitentă a altor medicamente care influențează hemostaza.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece funcția renală scade, în general, cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte reducerea eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

Pacienții cu greutate corporală <50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinux scade proporțional cu greutatea. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/min prezintă risc crescut de sângerare și ETV și trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2). Sunt disponibile date clinice limitate provenite de la pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min.

Insuficiență hepatică severă

Nu este necesară ajustarea dozelor de fondaparinux. Totuși, la pacienții cu insuficiență hepatică severă este necesară precauție în cazul utilizării fondaparinux, datorită riscului crescut de sângerare din cauza deficitului factorilor de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

Anticoagulantele orale (warfarina), inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. Doza de fondaparinux (10 mg) folosită în studiile de interacțiune a fost mai mare decât doza recomandată pentru indicațiile actuale. Fondaparinux nu influențează nici acțiunea warfarinei asupra INR, nici timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam, nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

Continuarea terapiei cu un alt medicament anticoagulant

Ca regulă generală, în cazul în care se continuă tratamentul cu heparină sau HGMM, prima injecție trebuie administrată la o zi după ultima injecție cu fondaparinux.

Dacă este necesară continuarea tratamentului cu antagoniști de vitamină K, tratamentul cu fondaparinux trebuie menținut până la atingerea valorii țintă a INR-ului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. În timpul tratamentului cu fondaparinux nu se recomandă alăptarea. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța folosirii fondaparinux 2,5 mg a fost evaluată la 3595 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și care au fost tratați timp de până la 9 zile, la 327 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale pentru fractură de șold și care au fost tratați timp de 3 săptămâni după o perioadă de profilaxie inițială de 1 săptămână, la 1407 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale abdominale, care au fost tratați timp de până la 9 zile și la 425 de pacienți cu afecțiuni medicale cu risc de complicații tromboembolice care au fost tratați timp de până la 14 zile.

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$; foarte rare $\leq 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității; aceste reacții adverse trebuie interpretate în contextul chirurgical și medical.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și/sau unei intervenții chirurgicale abdominale	Reacții adverse la pacienții cu afecțiuni medicale
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Rare:</i> infecția plăgii postoperatorii	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> hemoragie postoperatorie, anemie <i>Mai puțin frecvente:</i> sângerare (epistaxis, gastro-intestinală, hemoptizie, hematurie, hematom) trombotopenie, purpură, trombotemie, anomalii plachetare, tulburări de coagulare	<i>Frecvente:</i> sângerare (hematom, hematurie, hemoptizie, sângerare gingivală) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> hipokaliemie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Rare:</i> anxietate, somnolență, vertij, amețelă, cefalee, confuzie	
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Rare:</i> hipotensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Rare:</i> dispnee, tuse	<i>Mai puțin frecvente:</i> dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> durere abdominală, dispepsie, gastrită, constipație, diaree	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșterea valorii enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice <i>Rare:</i> creșteri ale bilirubinei	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, prurit	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> edeme, edeme periferice, febră, secreții la nivelul plăgii <i>Rare:</i> durere toracică, fatigabilitate, bufeuri, durere la nivelul piciorului, edeme genitale, eritem facial, sincopă	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere toracică

În alte studii sau în cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sângerări intracraniene/intracerebrale și retroperitoneale.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.
Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină, cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

În doză de 2,5 mg, fondaparinux nu influențează testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică.

Fondaparinuxul nu determină reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină.

Studii clinice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare tratați timp de până la 9 zile

Programul clinic fondaparinux a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), adică tromboza venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolismul pulmonar (EP) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului. În cadrul studiilor clinice controlate de fază II și III, au fost investigați peste 8000 de pacienți (cu fractură de șold – 1711, cu protezare de șold – 5829, cu chirurgie majoră de genunchi – 1367). Fondaparinux 2,5 mg administrat o dată pe zi, începând la 6-8 ore postoperator a fost comparat cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând cu 12 ore înainte de intervenție, sau 30 mg de două ori pe zi, începând la 12-24 ore după intervenția chirurgicală.

În urma analizei globale a datelor obținute din aceste studii, fondaparinux la dozele recomandate, comparativ cu enoxaparina, s-a asociat cu o scădere semnificativă (54% - ÎI 95%, 44%; 63%) a frecvenței ETV, urmărite timp de până la 11 zile postoperator, indiferent de tipul intervenției chirurgicale efectuate. Majoritatea evenimentelor folosite drept obiective finale au fost diagnosticate printr-o flebografie programată și au fost reprezentate în principal de TVP distală, însă a scăzut

semnificativ și incidența TVP proximale. Incidența ETV simptomatice, inclusiv EP, nu a înregistrat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

În studiile comparative cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând de la 12 ore postoperator, hemoragii majore au fost observate la 2,8% dintre pacienții tratați cu fondaparinux la dozele recomandate, față de 2,6 % în cazul enoxaparinei.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractura de șold, tratați până la 24 de zile după o profilaxie inițială de 1 săptămână

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 737 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi timp de 7 +/- 1 zile după o intervenție chirurgicală pentru fractura de șold. La finalul acestei perioade, 656 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau placebo pentru o perioadă suplimentară de 21 +/- 2 zile. Fondaparinux a determinat o reducere semnificativă a incidenței globale a ETV comparativ cu placebo [3 pacienți (1,4%) comparativ cu 77 pacienți (35%)]. Majoritatea (70/80) evenimentelor ETV înregistrate au fost cazuri de TVP asimptomatice, diagnosticate flebografic. De asemenea, fondaparinux a determinat reducerea semnificativă a incidenței ETV simptomatice (TVP și / sau EP) [1 (0,3%) comparativ cu 9 (2,7%) pacienți], incluzând două EP fatale, raportate în grupul placebo. Hemoragiile majore, toate la nivelul plăgii chirurgicale și non fatale, au fost observate la 8 pacienți (2,4%) tratați cu fondaparinux 2,5 mg, comparativ cu 2 (0,6%) din grupul placebo.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea risc mare de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal

Într-un studiu clinic dublu orb, 2927 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau dalteparină 5000 UI o dată pe zi, cu o doză de 2500 UI preoperator și o primă doză de 2500 UI postoperator, timp de 7±2 zile. Principalele zone în care s-au efectuat intervențiile chirurgicale au fost reprezentate de colon/rect, stomac, ficat, colecistectomie sau alte intervenții în regiunea biliară. La șaizeci și nouă la sută dintre pacienți intervenția chirurgicală a fost efectuată pentru cancer. Pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale urologice (cu excepția celor pe rinichi), ginecologice, laparoscopice sau vasculare nu au fost incluși în studiu.

În acest studiu, incidența totală a ETV a fost de 4,6% (47/1027) cu fondaparinux, comparativ cu 6,1%: (62/1021) cu dalteparină: reducerea riscului relativ [ÎI 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește frecvențele totale ale ETV, care nu a fost semnificativă statistic, s-a datorat în principal reducerii TVP distale asimptomatice. Incidența TVP simptomatice a fost similară în cele două grupuri de tratament: 6 pacienți (0,4%) în grupul cu fondaparinux comparativ cu 5 pacienți (0,3%) în grupul cu dalteparină. În cadrul subgrupului larg de pacienți cu intervenții chirurgicale pentru cancer (69% dintre pacienți), frecvența ETV a fost de 4,7% în grupul cu fondaparinux, comparativ cu 7,7% în grupul cu dalteparină.

Hemoragii majore au fost observate la 3,4% dintre pacienții din grupul cu fondaparinux și la 2,4% dintre pacienții din grupul cu dalteparină.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții cu afecțiuni medicale care au risc crescut de complicații tromboembolice din cauza imobilizării în cursul unor boli acute

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 839 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau cu placebo, timp de 6-14 zile. Acest studiu a inclus pacienți cu afecțiuni medicale acute, cu vârste ≥60 ani, despre care se estima că vor necesita repaus la pat timp de cel puțin patru zile, și internați pentru insuficiență cardiacă congestivă clasa III/IV NYHA și/sau afecțiuni respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. Fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența globală a ETV comparativ cu placebo, [18 pacienți (5,6%) comparativ cu 34 pacienți (10,5%)]. Majoritatea evenimentelor au fost TVP distale asimptomatice. De asemenea, fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența EP fatale atribuibile [0 pacienți (0%), comparativ cu 5 pacienți (1,2%)]. Hemoragii majore au fost observate la 1 pacient (0,2%) din fiecare grup.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale $C_{\max}$ se ating la 25 minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a $C_{\max}$ și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (ore) – 2,8 (18%) și $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice în afară de ATIII, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Excreție/Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație.

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților <65 de ani.

Insuficiența renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă.

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg)

Insuficiență hepatică - Farmacocinetica fondaparinuxului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile la animale nu oferă informații suficiente cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere, datorită expunerii limitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer bromobutilic sau clorobutilic.

Quixidar este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute, cu un sistem automat de siguranță, de culoare galbenă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injectarea subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringă preumplută de Quixidar a fost conceput cu un sistem de siguranță automat pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injectare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/207/005-008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută (0,5 ml) conține fondaparinux sodic 2,5 mg.

Excipient(ți): Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal (vezi pct. 5.1).

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute cum sunt insuficiență cardiacă și/sau tulburări respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. .

Tratamentul anginei instabile sau infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST) la pacienții la care nu este indicat tratament urgent (< 120 min) invaziv (ICP) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST) la pacienții care sunt tratați cu trombolitice sau care, la început, nu primesc altă formă de terapie de reperfuzie.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore sau unei intervenții chirurgicale abdominale

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată postoperator printr-o injecție subcutanată.

Prima doză trebuie administrată la 6 ore după închiderea plăgii chirurgicale, cu condiția să fi fost efectuată hemostaza eficientă.

Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos scade, de obicei până când pacientul începe să se deplaseze, cel puțin 5 până la 9 zile de la operație. Din experiența clinică, la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold, riscul de ETV persistă

mai mult de 9 zile după operație. La acești pacienți, folosirea profilaxiei prelungite cu fondaparinux trebuie luată în considerare pentru o perioadă suplimentară de până la 24 de zile (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu afecțiuni medicale care prezintă risc crescut de complicații tromboembolice în urma evaluării riscului individual

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. A fost studiată clinic o durată de administrare de 6-14 zile la pacienții cu afecțiuni medicale (vezi pct. 5.1)

Tratamentul anginei miocardice instabile/infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST)

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată printr-o injecție subcutanată. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și trebuie continuat pe o perioadă de maxim 8 zile sau până la externarea din spital, dacă aceasta are loc mai curând.

Dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenții coronariene percutane (ICP), heparina nefracționată (HNF) trebuie administrată conform practicilor locale pe durata ICP, luând în considerare riscul potențial de sângerare al pacientului, inclusiv în timpul scurs de la ultima doză de fondaparinux (vezi pct. 4.4). Momentul reînceperii administrărilor subcutanate de fondaparinux post-operator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot AI/IMA NonST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînceput mai devreme de 2 ore de la îndepărtarea cateterului.

Tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST)

Doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi. Prima doză de fondaparinux se administrează intravenos, iar dozele ulterioare se administrează prin injecție subcutanată. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului și trebuie continuat pe o perioadă de maxim 8 zile sau până la externarea din spital, dacă aceasta are loc mai curând.

Dacă un pacient va fi supus unei ICP non-primare, heparina nefracționată (HNF) trebuie administrată conform practicilor locale pe durata ICP, luând în considerare riscul potențial de sângerare al pacientului, inclusiv în timpul scurs de la ultima doză de fondaparinux (vezi pct. 4.4). Momentul reînceperii administrărilor subcutanate de fondaparinux postoperator, se bazează pe judecata clinică. În studiul clinic pivot IMA ST, tratamentul cu fondaparinux nu a fost reînceput mai devreme de 3 ore de la îndepărtarea cateterului.

În cazul pacienților cu IMA ST sau cu AI/IMA NonST care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian cu grefă arterială (BCGA), acolo unde este posibil fondaparinux nu se va administra în perioada de 24 ore anterioară operației, administrarea putând fi reîncepută la 48 ore de la operație.

Categorii speciale de pacienți

Prevenția ETV post-operator

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, momentul efectuării primei injecții cu fondaparinux necesită respectarea strictă a recomandărilor de administrare la pacienții ≥ 75 ani și/sau la cei cu greutate corporală < 50 de kg și/sau la cei cu insuficiență renală și clearance al creatininei cuprins între 20 și 50 ml/min.

Prima administrare de fondaparinux nu trebuie să aibă loc mai devreme de 6 ore de la închiderea plăgii chirurgicale. Injecția nu trebuie făcută decât dacă hemostaza a fost efectuată eficient (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

- *Profilaxia ETV* - Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Doza trebuie redusă la 1,5 mg administrată o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 50 ml/min).

- *Tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - fondaparinux nu trebuie folosit în cazul pacienților cu clearance al creatininei < 20 ml/min (vezi pct. 4.3). Nu este necesară reducerea dozelor în cazul pacienților cu clearance al creatininei > 20 ml/min.

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

- *Administrarea subcutanată*
Fondaparinux se administrează prin injectare subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii medicamentului în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injectiei. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injectării.
- *Administrarea intravenoasă (prima doză, doar în cazul pacienților cu IMA ST)*
Administrarea intravenoasă trebuie efectuată printr-o linie intravenoasă deja existentă, fie direct, fie folosind o pungă de perfuzie cu soluție salină 0,9% cu volum mic (25 sau 50 ml). Pentru a evita pierderea medicamentului atunci când se folosește seringă preumplută, nu evacuați bula de aer din interiorul seringii înainte de injectare. Tubul intravenos trebuie clătit bine cu soluție salină izotonă după injectare, pentru a ne asigura că întreaga cantitate de medicament a fost administrată. Dacă administrarea se face prin perfuzie, timpul de perfuzare trebuie să fie de 1 – 2 minute.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sângerări active semnificative clinic
- endocardită bacteriană acută
- insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei <20 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux nu trebuie administrat intramuscular.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, cum sunt cei cu tulburări de sângerare congenitale sau dobândite (de exemplu: număr de trombocite <50000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, la nivelul coloanei vertebrale sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți, după cum se menționează în continuare.

Pentru prevenția ETV, medicamentele care pot crește riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, fibrinoliticele, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). Când este necesară, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă administrarea concomitentă este indispensabilă, este necesară monitorizarea atentă.

Pentru tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST, fondaparinux trebuie folosit cu prudență în cazul pacienților tratați concomitent cu alte medicamente care cresc riscul de hemoragie (cum ar fi inhibitorii de GP IIb/IIIa sau tromboliticele).

ICP și riscul de tromboză datorată cateterului de ghidaj

În cazul pacienților cu IMA ST supuși unei ICP primare, nu se recomandă folosirea fondaparinux atât înaintea, cât și în timpul ICP. Similar, în cazul pacienților cu AI/IMA NonST care prezintă condiții clinice care pun viața în pericol și care necesită revascularizare urgentă, nu se recomandă utilizarea fondaparinux atât înaintea, cât și în timpul ICP. Aceștia sunt pacienți cu angină refractară sau recurentă asociată cu deviație ST dinamică, insuficiență cardiacă, aritmii care pun viața în pericol sau instabilitate hemodinamică.

În cazul pacienților cu AI/IMA NonST și IMA ST supuși unei ICP non-primare, nu se recomandă folosirea fondaparinux ca monoterapie anticoagulantă pe durata ICP, de aceea trebuie utilizată HNF conform practicilor locale (vezi pct. 4.2).

Datele sunt limitate în ce privește utilizarea HNF pe durata ICP non-primare, în cazul pacienților tratați cu fondaparinux (vezi pct. 5.1). În cazul pacienților care au fost supuși unei ICP non-primare la 6 – 24 ore de la ultima doză de fondaparinux, doza medie de HNF a fost de 8000 UI, iar incidența hemoragiilor majore a fost de 2% (2/98). În cazul pacienților care au fost supuși unei ICP în mai puțin de 6 ore de la ultima doză de fondaparinux, doza medie de HNF a fost de 5000 UI, iar incidența hemoragiilor majore a fost de 4,1% (2/49).

Studiile clinice au arătat un risc redus, cu tendință de creștere, de producere a trombozei datorate cateterului de ghidaj la pacienții tratați doar cu fondaparinux în scop anticoagulant pe durata ICP, în comparație cu lotul de control. Incidențele în cazul ICP non-primare în AI/IMA NonST au fost de 1,0% comparativ cu 0,3% (fondaparinux comparativ cu enoxaparină), iar în cazul ICP în IMA ST au fost de 1,2% comparativ cu 0% (fondaparinux comparativ cu control).

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, nu poate fi exclusă producerea de hematoame intrarahidiene și epidurale care pot duce la paralizie de lungă durată sau permanentă, în cazul folosirii fondaparinux concomitent cu anestezia rahidiană/ epidurală sau cu puncția lombară. Riscul producerii acestor evenimente rare poate fi crescut de folosirea postoperatorie a cateterelelor epidurale a demeure sau de folosirea concomitentă a altor medicamente care influențează hemostaza.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece funcția renală scade, în general, cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte reducerea eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

Pacienții cu greutate corporală <50 kg prezintă risc crescut de sângerare. Eliminarea fondaparinux scade proporțional cu greutatea. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi.

- *Profilaxia ETV* - Pacienții cu clearance al creatininei <50 ml/min prezintă risc crescut de sângerare și ETV și trebuie tratați cu prudență (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2). Sunt disponibile date clinice limitate provenite de la pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min.
- *Tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST* - Pentru tratamentul AI/IMA NonST și IMA ST, sunt disponibile date clinice limitate privind utilizarea a 2,5 mg fondaparinux o dată pe zi la pacienții cu clearance al creatininei cu valori cuprinse între 20 și 30 ml/min. Ca urmare, medicul va trebui să decidă dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență hepatică severă

Nu este necesară ajustarea dozelor de fondaparinux. Totuși, la pacienții cu insuficiență hepatică severă este necesară precauție în cazul utilizării fondaparinux, datorită riscului crescut de sângerare din cauza deficitului factorilor de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

Anticoagulantele orale (warfarina), inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. Doza de fondaparinux (10 mg) folosită în studiile de interacțiune a fost mai mare decât doza recomandată pentru indicațiile actuale. Fondaparinux nu influențează nici acțiunea warfarinei asupra INR, nici timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam, nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

Continuarea terapiei cu un alt medicament anticoagulant

Ca regulă generală, în cazul în care se continuă tratamentul cu heparină sau HGMM, prima injecție trebuie administrată la o zi după ultima injecție cu fondaparinux.

Dacă este necesară continuarea tratamentului cu antagoniști de vitamină K, tratamentul cu fondaparinux trebuie menținut până la atingerea valorii țintă a INR-ului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. În timpul tratamentului cu fondaparinux nu se recomandă alăptarea. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța folosirii fondaparinux 2,5 mg a fost evaluată la:

- 3595 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și care au fost tratați timp de până la 9 zile
- 327 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale pentru fractură de șold și care au fost tratați timp de 3 săptămâni după o perioadă de profilaxie inițială de 1 săptămână
- 1407 de pacienți la care s-au efectuat intervenții chirurgicale abdominale, care au fost tratați timp de până la 9 zile
- 425 de pacienți cu afecțiuni medicale cu risc de complicații tromboembolice care au fost tratați timp de până la 14 zile
- 10057 de pacienți care au primit tratament pentru AI sau SCA de tip IMA NonST
- 6036 de pacienți care au primit tratament pentru SCA de tip IMA ST.

Pentru prevenția ETV, reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$; foarte rare $\leq 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității; aceste reacții adverse trebuie interpretate în contextul chirurgical și medical.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare și/sau unei intervenții chirurgicale abdominale	Reacții adverse la pacienții cu afecțiuni medicale
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Rare:</i> infecția plăgii postoperatorii	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> hemoragie postoperatorie, anemie <i>Mai puțin frecvente:</i> sângerare (epistaxis, gastro-intestinală, hemoptizie, hematurie, hematom) trombotopenie, purpură, trombotemie, anomalii plachetare, tulburări de coagulare	<i>Frecvente:</i> sângerare (hematom, hematurie, hemoptizie, sângerare gingivală) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> hipokaliemie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Rare:</i> anxietate, somnolență, vertij, amețelă, cefalee, confuzie	
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Rare:</i> hipotensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Rare:</i> dispnee, tuse	<i>Mai puțin frecvente:</i> dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături <i>Rare:</i> durere abdominală, dispepsie, gastrită, constipație, diaree	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșterea valorii enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice <i>Rare:</i> creșteri ale bilirubinei	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, prurit	<i>Mai puțin frecvente:</i> erupție, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> edeme, edeme periferice, febră, secreții la nivelul plăgii <i>Rare:</i> durere toracică, fatigabilitate, bufeuri, durere la nivelul piciorului, edeme genitale, eritem facial, sincopă	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere toracică

În alte studii sau în cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sângerări intracraniene/intracerebrale și retroperitoneale.

Profilul de evenimente adverse raportat în cadrul programului SCA este concordant cu reacțiile adverse identificate în profilaxia ETV.

Hemoragia a fost un eveniment advers frecvent raportat în cazul pacienților cu AI/IMA NonST și IMA ST. În studiul de Fază III AI/IMA NonST, incidența hemoragiilor majore a fost de 2,1% (fondaparinux) comparativ cu 4,1% (enoxaparină) până în ziua 9 inclusiv, iar în studiul de Fază III IMA ST, incidența hemoragiilor severe cu modificarea criteriului TIMI a fost de 1,1% (fondaparinux) comparativ cu 1,4% (control [HNF/placebo]) până în ziua 9, inclusiv.

În studiul de Fază III AI/IMA NonST, cele mai frecvent raportate evenimente adverse non-hemoragice (raportate de cel puțin 1% din subiecții cărora li s-a administrat tratament cu fondaparinux) au fost cefaleea, durerile toracice și fibrilația atrială.

În studiul de Fază III IMA ST, cele mai frecvent raportate evenimente adverse non-hemoragice (raportate de cel puțin 1% din subiecții cărora li s-a administrat tratament cu fondaparinux) au fost fibrilația atrială, febra, durerile toracice, cefaleea, tahicardia ventriculară, vărsăturile și hipotensiunea arterială.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.
Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină, cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

În doză de 2,5 mg, fondaparinux nu influențează testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică.

Fondaparinuxul nu determină reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare tratați timp de până la 9 zile

Programul clinic fondaparinux a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV), adică tromboza venoasă profundă (TVP) proximală și distală și embolismul pulmonar (EP) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrelor inferioare, cum sunt chirurgia pentru fractura de șold, chirurgia majoră de genunchi sau protezarea chirurgicală a șoldului. În cadrul studiilor clinice controlate de fază II și III, au fost investigați peste 8000 de pacienți (cu fractură de șold – 1711, cu protezare de șold – 5829, cu chirurgie majoră de genunchi – 1367). Fondaparinux 2,5 mg administrat o dată pe zi, începând la 6-8 ore postoperator a fost comparat cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând cu 12 ore înainte de intervenție, sau 30 mg de două ori pe zi, începând la 12-24 ore după intervenția chirurgicală.

În urma analizei globale a datelor obținute din aceste studii, fondaparinux la dozele recomandate, comparativ cu enoxaparina, s-a asociat cu o scădere semnificativă (54% - ÎI 95%, 44%; 63%) a frecvenței ETV, urmărite timp de până la 11 zile postoperator, indiferent de tipul intervenției chirurgicale efectuate. Majoritatea evenimentelor folosite drept obiective finale au fost diagnosticate printr-o flebografie programată și au fost reprezentate în principal de TVP distală, însă a scăzut semnificativ și incidența TVP proximale. Incidența ETV simptomatice, inclusiv EP, nu a înregistrat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

În studiile comparative cu enoxaparină 40 mg o dată pe zi, începând de la 12 ore postoperator, hemoragii majore au fost observate la 2,8% dintre pacienții tratați cu fondaparinux la dozele recomandate, față de 2,6 % în cazul enoxaparinei.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractura de șold, tratați până la 24 de zile după o profilaxie inițială de 1 săptămână

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 737 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi timp de 7 +/- 1 zile după o intervenție chirurgicală pentru fractura de șold. La finalul acestei perioade, 656 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau placebo pentru o perioadă suplimentară de 21 +/- 2 zile. Fondaparinux a determinat o reducere semnificativă a incidenței globale a ETV comparativ cu placebo [3 pacienți (1,4%) comparativ cu 77 pacienți (35%)]. Majoritatea (70/80) evenimentelor ETV înregistrate au fost cazuri de TVP asimptomatice, diagnosticate flebografic. De asemenea, fondaparinux a determinat reducerea semnificativă a incidenței ETV simptomatice (TVP și / sau EP) [1 (0,3%) comparativ cu 9 (2,7%) pacienți], incluzând două EP fatale, raportate în grupul placebo. Hemoragiile majore, toate la nivelul plăgii chirurgicale și non fatale, au fost observate la 8 pacienți (2,4%) tratați cu fondaparinux 2,5 mg, comparativ cu 2 (0,6%) din grupul placebo.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea risc mare de complicații tromboembolice, cum sunt pacienții cu intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal

Într-un studiu clinic dublu orb, 2927 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau dalteparină 5000 UI o dată pe zi, cu o doză de 2500 UI preoperator și o primă doză de 2500 UI postoperator, timp de 7±2 zile. Principalele zone în care s-au efectuat intervențiile chirurgicale au fost reprezentate de colon/rect, stomac, ficat, colecistectomie sau alte intervenții în regiunea biliară. La șaiszeci și nouă la sută dintre pacienți intervenția chirurgicală a fost efectuată pentru cancer. Pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale urologice (cu excepția celor pe rinichi), ginecologice, laparoscopice sau vasculare nu au fost incluși în studiu.

În acest studiu, incidența totală a ETV a fost de 4,6% (47/1027) cu fondaparinux, comparativ cu 6,1%: (62/1021) cu dalteparină: reducerea riscului relativ [ÎI 95%] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește frecvențele totale ale ETV, care nu a fost semnificativă statistic, s-a datorat în principal reducerii TVP distale asimptomatice. Incidența TVP simptomatice a

fost similară în cele două grupuri de tratament: 6 pacienți (0,4%) în grupul cu fondaparinux comparativ cu 5 pacienți (0,3%) în grupul cu dalteparină. În cadrul subgrupului larg de pacienți cu intervenții chirurgicale pentru cancer (69% dintre pacienți), frecvența ETV a fost de 4,7% în grupul cu fondaparinux, comparativ cu 7,7% în grupul cu dalteparină.

Hemoragii majore au fost observate la 3,4% dintre pacienții din grupul cu fondaparinux și la 2,4% dintre pacienții din grupul cu dalteparină.

Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase (ETV) la pacienții cu afecțiuni medicale care au risc crescut de complicații tromboembolice din cauza imobilizării în cursul unor boli acute

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, 839 de pacienți au fost tratați cu fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sau cu placebo, timp de 6-14 zile. Acest studiu a inclus pacienți cu afecțiuni medicale acute, cu vârste ≥ 60 ani, despre care se estima că vor necesita repaus la pat timp de cel puțin patru zile, și internați pentru insuficiență cardiacă congestivă clasa III/IV NYHA și/sau afecțiuni respiratorii acute și/sau boli infecțioase sau inflamatorii acute. Fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența globală a ETV comparativ cu placebo, [18 pacienți (5,6%) comparativ cu 34 pacienți (10,5%)]. Majoritatea evenimentelor au fost TVP distale asimptomatice. De asemenea, fondaparinux a redus în mod semnificativ frecvența EP fatale atribuibile [0 pacienți (0%), comparativ cu 5 pacienți (1,2%)]. Hemoragii majore au fost observate la 1 pacient (0,2%) din fiecare grup.

Tratamentul anginei instabile sau al infarctului miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (AI/IMA NonST)

OASIS 5 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, de non-inferioritate, cu fondaparinux 2,5 mg administrat o dată pe zi subcutanat comparativ cu enoxaparină 1 mg/kg administrată în două prize subcutanat la aproximativ 20000 pacienți cu AI/IMA NonST. Toți pacienții au primit tratament medicamentos standard pentru AI/IMA NonST, 34% din pacienții fiind supuși unei ICP și 9% unei intervenții BCGA. Durata medie a tratamentului a fost de 5,5 zile în grupul cu fondaparinux și de 5,2 zile în grupul cu enoxaparină. În cazul în care s-a realizat ICP, pacienților li s-a administrat ca terapie auxiliară fie fondaparinux intravenos (pacienți cu fondaparinux), fie HNF intravenoasă dependentă de greutatea corporală (pacienți cu enoxaparină), în funcție de ultima doză subcutanată și de planificarea utilizării inhibitorului de GP IIb/IIIa. Vârsta medie a pacienților a fost de 67 ani și aproximativ 60% aveau vârste de cel puțin 65 ani. Aproximativ 40% și 17% din pacienți aveau o insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 până la <80 ml/min), respectiv moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la <50 ml/min).

Criteriul final principal de evaluare atribuit a fost o asociere între deces, infarct miocardic acut (IMA) și ischemie refractară (IR) în primele 9 zile de la împărțirea aleatorie a pacienților pe grupe. Din pacienții din grupul tratat cu fondaparinux, 5,8% au prezentat un eveniment până în ziua 9, comparativ cu 5,7% din pacienții tratați cu enoxaparină (rata de risc 1,01, ÎI 95%, 0,90; 1,13, valoarea p de non-inferioritate = 0,003).

Până în ziua 30, incidența tuturor cauzelor de mortalitate a fost semnificativ redusă de la 3,5%, în cazul tratamentului cu enoxaparină, la 2,9%, în cazul tratamentului cu fondaparinux (rata de risc 0,83, ÎI 95%, 0,71; 0,97, $p = 0,02$). Efectele asupra incidenței IMA și IR nu au fost diferite din punct de vedere statistic între grupele de tratament cu fondaparinux și enoxaparină.

În ziua 9 incidența hemoragiilor majore în cadrul grupelor cu fondaparinux și enoxaparină a fost de 2,1%, respectiv de 4,1% (rata de risc 0,52, ÎI 95%, 0,44; 0,61, $p < 0,001$).

Descoperirile și rezultatele în ceea ce privește eficacitatea asupra hemoragiilor majore au fost constante în toate subgrupele specificate anterior, cum sunt pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, tipul de inhibitori ai agregării plachetare administrați concomitent (acid acetilsalicilic, tienopiridine sau inhibitori de GP IIb/IIIa).

În subgrupul de pacienți tratați cu fondaparinux sau enoxaparină care au fost supuși unei ICP, 8,8%, respectiv 8,2% din pacienți, au suferit moarte/IMA/IR în primele 9 zile de la împărțirea aleatorie a pacienților pe grupe (rata de risc 1,08, ÎI 95%, 0,92; 1,27). În acest subgrup, incidența hemoragiilor

majore în cadrul grupelor cu fondaparinux și enoxaparină în ziua 9 a fost de 2,2%, respectiv de 5,0% (rata de risc 0,43, Î 95%, 0,33; 0,57).

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST (IMA ST)

OASIS 6 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, care a evaluat siguranța și eficacitatea utilizării fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, comparativ cu metodele de tratament uzuale (placebo (47%) sau HNF (53%)), la aproximativ 12000 pacienți cu IMA ST. Toți pacienții au primit tratament standard pentru IMA ST, inclusiv ICP primară (31%), trombolitice (45%) sau fără reperfuzie (24%). Dintre pacienții tratați cu trombolitice, 84% au fost tratați cu un agent specific non-fibrinic (în principal streptokinază). Durata medie a tratamentului a fost de 6,2 zile în cadrul grupului cu fondaparinux. Vârsta medie a pacienților a fost de 61 ani și aproximativ 40% aveau vârste de cel puțin 65 ani. Aproximativ 40% și 14% din pacienți aveau o insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 până la <80 ml/min), respectiv moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la <50 ml/min).

Criteriul final principal de evaluare atribuit a fost o asociere între deces și infarct miocardic acut recurent (IMA-re) în primele 30 zile de la împărțirea aleatorie a pacienților pe grupe. Incidența decesului/IMA-re până în ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 11,1% în cazul grupului de control, la 9,7% în cazul grupului tratat cu fondaparinux (rata de risc 0,86, Î 95%, 0,77, 0,96, $p = 0,008$). În subgrupul predefinit comparând fondaparinux cu placebo (de exemplu: pacienți tratați cu medicamente specifice cu acțiune litică non-fibrinice (77,3%), fără reperfuzie (22%), medicamente specifice fibrinolitice (0,3%), ICP primară (0,4%)), incidența decesului/IMA-re la ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 14,0% în grupul placebo la 11,3% (rata de risc 0,80, Î 95%, 0,69, 0,93, $p = 0,003$). În subgrupul predefinit comparând fondaparinux cu HNF (pacienți tratați cu ICP primară (58,5%), medicamente specifice fibrinolitice (13%), medicamente specifice cu acțiune litică non-fibrinice (2,6%), fără reperfuzie (25,9%)), efectele fondaparinux și HNF asupra incidenței decesului/IMA-re la ziua 30 nu au fost diferite din punct de vedere statistic: respectiv, 8,3% comparativ cu 8,7% (rata de risc 0,94, Î 95%, 0,79, 1,11, $p = 0,460$). Totuși, în acest subgrup, în grupul populației supusă trombolizei sau fără reperfuzie (de exemplu: pacienți care nu sunt supuși unei ICP primare), incidența decesului/IMA-re la ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 14,3% în cazul tratamentului cu HNF la 11,5% în cazul tratamentului cu fondaparinux (rata de risc 0,79, Î 95%, 0,64, 0,98, $p = 0,03$).

Incidența tuturor cauzelor de mortalitate la ziua 30 a fost, de asemenea, semnificativ redusă de la 8,9% în cazul grupului de control, la 7,8% în cazul grupului tratat cu fondaparinux (rata de risc 0,87, Î 95%, 0,77; 0,98, $p = 0,02$). Diferența de mortalitate a fost semnificativă statistic în subgrupul 1 (comparator placebo), dar nu în subgrupul 2 (comparator HNF). Beneficiul demonstrat în grupul tratat cu fondaparinux în ceea ce privește mortalitatea s-a menținut până la sfârșitul perioadei de urmărire în ziua 180.

În cazul pacienților care au fost revascularizați cu un trombolitic, fondaparinux a redus semnificativ incidența decesului/IMA-re în ziua 30 de la 13,6% în cadrul grupului de control la 10,9% (rata de risc 0,79, Î 95%, 0,68; 0,93, $p = 0,003$). Printre pacienții care nu au fost reperfuzati inițial, incidența decesului/IMA-re în ziua 30 a fost semnificativ redusă de la 15% în cadrul grupului de control, la 12,1% în cazul grupului tratat cu fondaparinux (rata de risc 0,79, Î 95%, 0,65; 0,97, $p = 0,023$). La pacienții supuși unei ICP primare, incidența decesului/IMA-re la ziua 30 nu a fost diferită statistic între cele 2 grupuri [6,0% în grupul tratat cu fondaparinux comparativ cu 4,8% în grupul de control; rata de risc 1,26, Î 95%, 0,96, 1,66].

Până în ziua 9, 1,1% din pacienții tratați cu fondaparinux și 1,4% din pacienții de control au suferit o hemoragie severă. În cazul pacienților care au fost tratați cu un trombolitic, hemoragia severă a apărut la 1,3% din pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux și la 2,0% din pacienții din grupul de control. În cazul pacienților care nu au fost reperfuzati inițial, incidența hemoragiei severe a fost de 1,2% pentru fondaparinux, comparativ cu 1,5% pentru control. Pentru pacienții care au fost supuși unei ICP primare, incidența hemoragiei severe a fost de 1,0% pentru fondaparinux și de 0,4% pentru control.

Descoperirile și rezultatele în ceea ce privește eficacitatea asupra hemoragiilor majore au fost constante în toate subgrupele specificate anterior, cum sunt pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență

renală, tipul de inhibitori ai agregării plachetare administrați concomitent (acid acetilsalicilic, tienopiridine).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max} = 0,34$ mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale $C_{\max}$ se ating la 25 minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării subcutanate o dată pe zi, concentrațiile constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a $C_{\max}$ și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (ore) – 2,8 (18%) și $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice în afară de ATIII, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Excreție/Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație.

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților <65 de ani.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală

severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă.

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg)

Insuficiență hepatică - Farmacocinetica fondaparinuxului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile la animale nu oferă informații suficiente cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere, datorită expunerii limitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Dacă fondaparinux sodic se adaugă într-o punguță de soluție salină 0,9% perfuzabilă, ideal ar fi să fie administrat imediat, dar poate fi totuși păstrat la temperatura camerei maxim 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer bromobutolic sau clorobutolic.

Quixidar este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute, cu un sistem automat de siguranță, de culoare albastră. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injectarea subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită. Administrarea intravenoasă trebuie efectuată printr-o linie intravenoasă existentă deja, fie direct, fie folosind o pungă de perfuzie cu soluție salină 0,9% cu volum mic (25 sau 50 ml).

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile despre autoadministrare prin injectare subcutanată sunt incluse în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringă preumplută de Quixidar a fost conceput cu un sistem de siguranță automat pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injectare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/207/001-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 5 mg fondaparinux sodic în 0,4 ml soluție injectabilă.

Excipient(ți): Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50 , ≤ 100 kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulări orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulate orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârstă ≥ 75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.4).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (> 100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injecție subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea iritării produsului medicamentos în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sângerări active semnificative clinic;
- endocardită bacteriană acută;
- afectare renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat administrării doar pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Experiența în ceea ce privește tratamentul cu fondaparinux la pacienți instabili hemodinamic este limitată și nu există experiență în privința tratamentului cu fondaparinux la pacienții care necesită tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru pe vena cavă.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, ca de exemplu cei cu tulburări de coagulare congenitale sau dobândite (de ex. număr de trombocite <50.000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți după cum se menționează mai jos.

Ca și alte anticoagulante, fondaparinux trebuie utilizată cu precauție la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale (<3 zile) și doar după realizarea hemostazei chirurgicale.

Medicamentele care cresc riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, agenții fibrinolitici, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinoizii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). În timpul tratamentului ETV, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă este indispensabilă administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții cărora li se administrează fondaparinux mai degrabă pentru tratamentul decât pentru profilaxia ETV, în cazul intervențiilor chirurgicale nu trebuie utilizată anestezia rahidiană/epidurală.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece, în general, funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte o scădere a eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Incidența sângerării la pacienți cărora li se administrează dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau EP, cu vârste <65 de ani, 65-75 ani și >75 de ani a fost de 3,0 %, 4,5 %, respectiv de 6,5 %. Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,5%, 3,6%, respectiv de 8,3%, în vreme ce incidențele la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 5,5%, 6,6%, respectiv de 7,4%. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

La pacienții cu greutate <50 kg, experiența clinică este limitată. La acești pacienți, fondaparinux trebuie folosit cu prudență, doză zilnică fiind de 5 mg (vezi pct 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Riscul de hemoragie crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Incidența evenimentelor hemoragice la pacienții cu funcție renală normală, cu insuficiență ușoară, moderată și severă, cărora li s-au administrat dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau al EP, a fost de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318), respectiv de 14,5 % (8/55). Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145), respectiv de 11,1% (2/18), iar la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162), respectiv de 10,7% (3/28).

Fondaparinux este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Durata tratamentului nu trebuie să o depășească pe cea evaluată în cursul studiului clinic (în medie 7 zile) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. După o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, poate fi avută în vedere o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, trebuie avută în vedere utilizarea cu precauție a fondaparinux datorită riscului crescut de hemoragie ca urmare a deficitului de factori de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu fondaparinux, anticoagulatele orale (warfarina) nu au influențat farmacocinetica fondaparinux; la doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă monitorizată a warfarinei (INR).

Inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune,

fondaparinux nu influențează timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam și nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. În timpul tratamentului cu fondaparinux nu se recomandă alăptarea. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării de fondaparinux a fost evaluată la 2517 pacienți tratați pentru tromboembolism venos și cărora li s-a administrat fondaparinux în medie 7 zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost complicațiile hemoragice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$; foarte rare $\leq 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții tratați pentru TVP¹
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> sângerare (gastro-intestinală, hematurie, hematom, epistaxis, hemoptizie, hemoragie utero-vaginală, hemartroză, oculară, purpură, echimoze) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie, trombocitopenie <i>Rare:</i> alte sângerări (hepatică, retroperitoneală, intracraniană/intracerebrală), trombocitemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> creșteri ale azotului neproteic (Anp) ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Rare:</i> amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> anomalii ale funcției hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie eritematoasă
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere, edeme <i>Rare:</i> reacție alergică la locul de administrare

(1) EA izolate nu au fost luate în considerare, cu excepția cazului în care au fost semnificative din punct de vedere medical.

(2) Anp reprezintă azotul neproteic, cum este cel din uree, acid uric, aminoacizi etc.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.

Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe

cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

La dozele utilizate pentru tratament, fondaparinux nu influențează clinic semnificativ testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmelor, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică. La doze mai mari, pot apărea modificări moderate ale TTPa. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă (INR) a warfarinei.

Fondaparinuxul nu determină reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină.

Studii clinice

Programul clinic cu fondaparinux pentru tratamentul tromboembolismului venos a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP). Peste 4874 de pacienți au participat la studii clinice controlate de fază II și III.

Tratamentul trombozei venoase profunde

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, la pacienți cu diagnostic confirmat de TVP acută simptomatică, fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi, a fost comparată cu enoxaparină sodică 1 mg/kg administrată s.c. de două ori pe zi. Au fost tratați în total 2192 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 26 de zile (în medie 7 zile). Ambele grupuri de tratament au fost tratate cu antagoniști de vitamină K, a căror administrare a fost de obicei inițiată în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul dintre ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu enoxaparină (frecvențele ETV 3,9%, respectiv 4,1%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,1% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,2 % în cazul enoxaparinei.

Tratamentul embolismului pulmonar

La pacienți cu EP acut simptomatic s-a efectuat un studiu clinic randomizat, deschis. Diagnosticul a fost confirmat prin teste obiective (radiografie pulmonară, angiografie pulmonară sau TC spirală). Au fost excluși pacienții care au necesitat tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru la nivelul venei cave. Este posibil ca pacienții randomizați să fi fost tratați cu heparină nefracționată în timpul fazei de screening, dar pacienții tratați peste 24 ore cu doză terapeutică de anticoagulant sau cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi a fost comparată cu heparina nefracționată administrată în bolus i.v. (5000 UI) urmată de perfuzie i.v. continuă ajustată pentru menținerea unui TTPa de 1,5–2,5 ori mai mare decât valoarea de control. A fost tratat un număr total de 2184 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 22 de zile (în medie 7 zile). Ambelor grupuri de tratament li s-a administrat tratament cu antagoniști de vitamină K, care a fost de obicei inițiat în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei, pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu heparină nefracționată (frecvențele ETV 3,8%, respectiv 5,0%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,3% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,1 % în cazul heparinei nefracționate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fondaparinux sodic derivă din concentrațiile plasmatice de fondaparinux cuantificate prin intermediul activității anti factor Xa. Doar fondaparinux poate fi utilizat pentru calibrarea testelor anti-Xa (standardele internaționale pentru heparină sau HGMM nu sunt adecvate pentru această utilizare). Prin urmare, concentrația de fondaparinux este exprimată în miligrame (mg).

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale $C_{\max}$ se ating la 25 de minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile plasmatice constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a $C_{\max}$ și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (ore) – 2,8 (18%) și $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

La pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală <50 kg), 7,5 mg (greutate corporală 50-100 kg inclusiv) și 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrat o dată pe zi, pentru tratamentul TVP și EP, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală au realizat expuneri similare la toate categoriile de greutate corporală. Valorile medii estimate (CV%) ale parametrilor farmacocinetici la echilibru ale fondaparinuxului la pacienții cu ETV care au primit dozele recomandate de fondaparinux o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) și $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). Percentilele 5 și 95 asociate sunt 0,97 și, respectiv, 1,92 pentru $C_{\max}$ (mg/l), și 0,24 și, respectiv, 0,95 pentru $C_{\min}$ (mg/l).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice în afară de antitrombină, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Excreție/Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 de ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație.

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților < 65 de ani. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min) care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg)

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Insuficiență hepatică - Farmacocinetica fondaparinuxului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate și de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un risc special, dar nu au furnizat informații adecvate în ceea ce privește limitele de siguranță, datorită expunerii limitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer clorobutilic.

Quixidar 5 mg/0,4 ml este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute, cu un sistem automat de siguranță, de culoare portocalie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injectarea subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringă preumplută de Quixidar a fost conceput cu un sistem de siguranță automat pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injectare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 7,5 mg fondaparinux sodic în 0,6 ml soluție injectabilă.

Excipient(ți): Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă, seringi preumplute.

Soluția este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50 , ≤ 100 kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulări orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulate orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.4).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (> 100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injectare subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii produsului medicamentos în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sângerări active semnificative clinic;
- endocardită bacteriană acută;
- afectare renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat administrării doar pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Experiența în ceea ce privește tratamentul cu fondaparinux la pacienți instabili hemodinamic este limitată și nu există experiență în privința tratamentului cu fondaparinux la pacienții care necesită tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru pe vena cavă.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, ca de exemplu cei cu tulburări de coagulare congenitale sau dobândite (de ex. număr de trombocite <50.000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți după cum se menționează mai jos.

Ca și alte anticoagulate, fondaparinux trebuie utilizată cu precauție la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale (<3 zile) și doar după realizarea hemostazei chirurgicale.

Medicamentele care cresc riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, agenții fibrinolitici, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinotzii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). În timpul tratamentului ETV, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă este indispensabilă administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții cărora li se administrează fondaparinux mai degrabă pentru tratamentul decât pentru profilaxia ETV, în cazul intervențiilor chirurgicale nu trebuie utilizată anestezia rahidiană/epidurală.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece, în general, funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte o scădere a eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Incidența sângerării la pacienți cărora li se administrează dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau EP, cu vârste <65 de ani, 65-75 ani și >75 de ani a fost de 3,0 %, 4,5 %, respectiv de 6,5 %. Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,5%, 3,6%, respectiv de 8,3%, în vreme ce incidențele la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 5,5%, 6,6%, respectiv de 7,4%. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

La pacienții cu greutate <50 kg, experiența clinică este limitată. La acești pacienți, fondaparinux trebuie folosit cu prudență, doză zilnică fiind de 5 mg (vezi pct 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Riscul de hemoragie crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Incidența evenimentelor hemoragice la pacienții cu funcție renală normală, cu insuficiență ușoară, moderată și severă, cărora li s-au administrat dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau al EP, a fost de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318), respectiv de 14,5 % (8/55). Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145), respectiv de 11,1% (2/18), iar la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162), respectiv de 10,7% (3/28).

Fondaparinux este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Durata tratamentului nu trebuie să o depășească pe cea evaluată în cursul studiului clinic (în medie 7 zile) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. După o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, poate fi avută în vedere o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, trebuie avută în vedere utilizarea cu precauție a fondaparinux datorită riscului crescut de hemoragie ca urmare a deficitului de factori de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu fondaparinux, anticoagulantele orale (warfarina) nu au influențat farmacocinetica fondaparinux; la doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă monitorizată a warfarinei (INR).

Inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune,

fondaparinux nu influențează timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam și nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. În timpul tratamentului cu fondaparinux nu se recomandă alăptarea. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării de fondaparinux a fost evaluată la 2517 pacienți tratați pentru tromboembolism venos și cărora li s-a administrat fondaparinux în medie 7 zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost complicațiile hemoragice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$; foarte rare $\leq 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții tratați pentru TVP¹
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> sângerare (gastro-intestinală, hematurie, hematom, epistaxis, hemoptizie, hemoragie utero-vaginală, hemartroză, oculară, purpură, echimoze) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie, trombocitopenie <i>Rare:</i> alte sângerări (hepatică, retroperitoneală, intracraniană/intracerebrală), trombocitemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> creșteri ale azotului neproteic (Anp) ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Rare:</i> amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> anomalii ale funcției hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie eritematoasă
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere, edeme <i>Rare:</i> reacție alergică la locul de administrare

(1) EA izolate nu au fost luate în considerare, cu excepția cazului în care au fost semnificative din punct de vedere medical.

(2) Anp reprezintă azotul neproteic, cum este cel din uree, acid uric, aminoacizi etc.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.
Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

La dozele utilizate pentru tratament, fondaparinux nu influențează clinic semnificativ testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică. La doze mai mari, pot apărea modificări moderate ale TTPa. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă (INR) a warfarinei.

Fondaparinuxul nu determină reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină.

Studii clinice

Programul clinic cu fondaparinux pentru tratamentul tromboembolismului venos a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP). Peste 4874 de pacienți au participat la studii clinice controlate de fază II și III.

Tratamentul trombozei venoase profunde

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, la pacienți cu diagnostic confirmat de TVP acută simptomatică, fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi, a fost comparată cu enoxaparină sodică 1 mg/kg administrată s.c. de două ori pe zi. Au fost tratați în total 2192 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 26 de zile (în medie 7 zile). Ambele grupuri de tratament au fost tratate cu antagoniști de vitamină K, a căror administrare a fost de obicei inițiată în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul dintre ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu enoxaparină (frecvențele ETV 3,9%, respectiv 4,1%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,1% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,2 % în cazul enoxaparinei.

Tratamentul embolismului pulmonar

La pacienți cu EP acut simptomatic s-a efectuat un studiu clinic randomizat, deschis. Diagnosticul a fost confirmat prin teste obiective (radiografie pulmonară, angiografie pulmonară sau TC spirală). Au fost excluși pacienții care au necesitat tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru la nivelul venei cave. Este posibil ca pacienții randomizați să fi fost tratați cu heparină nefracționată în timpul fazei de screening, dar pacienții tratați peste 24 ore cu doză terapeutică de anticoagulant sau cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi a fost comparată cu heparina nefracționată administrată în bolus i.v. (5000 UI) urmată de perfuzie i.v. continuă ajustată pentru menținerea unui TTPa de 1,5–2,5 ori mai mare decât valoarea de control. A fost tratat un număr total de 2184 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 22 de zile (în medie 7 zile). Ambelor grupuri de tratament li s-a administrat tratament cu antagoniști de vitamină K, care a fost de obicei inițiat în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei, pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale

raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu heparină nefracționată (frecvențele ETV 3,8%, respectiv 5,0%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,3% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,1 % în cazul heparinei nefracționate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fondaparinux sodic derivă din concentrațiile plasmatice de fondaparinux cuantificate prin intermediul activității anti factor Xa. Doar fondaparinux poate fi utilizat pentru calibrarea testelor anti-Xa (standardele internaționale pentru heparină sau HGMM nu sunt adecvate pentru această utilizare). Prin urmare, concentrația de fondaparinux este exprimată în miligrame (mg).

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale $C_{\max}$ se ating la 25 de minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile plasmatice constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a $C_{\max}$ și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (ore) – 2,8 (18%) și $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

La pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală <50 kg), 7,5 mg (greutate corporală 50-100 kg inclusiv) și 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrat o dată pe zi, pentru tratamentul TVP și EP, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală au realizat expuneri similare la toate categoriile de greutate corporală. Valorile medii estimate (CV%) ale parametrilor farmacocinetici la echilibru ale fondaparinuxului la pacienții cu ETV care au primit dozele recomandate de fondaparinux o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) și $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). Percentilele 5 și 95 asociate sunt 0,97 și, respectiv, 1,92 pentru $C_{\max}$ (mg/l), și 0,24 și, respectiv, 0,95 pentru $C_{\min}$ (mg/l).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice în afară de antitrombină, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Excreție/Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 de ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație.

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților < 65 de ani. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min) care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg)

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Insuficiență hepatică - Farmacocinetica fondaparinuxului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate și de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un risc special, dar nu au furnizat informații adecvate în ceea ce privește limitele de siguranță, datorită expunerii limitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric

Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer clorobutolic.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute, cu un sistem automat de siguranță, de culoare purpurie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injectarea subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringă preumplută de Quixidar a fost conceput cu un sistem de siguranță automat pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injectare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quixidar 10 mg/0,8 ml soluție injectabilă, seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 10 mg fondaparinux sodic în 0,8 ml soluție injectabilă.

Excipient(ți): Conține cel mult 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) acute și tratamentul embolismului pulmonar (EP), cu excepția pacienților instabili hemodinamic sau a pacienților care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de fondaparinux este de 7,5 mg (pacienți cu greutate corporală ≥ 50 , ≤ 100 kg) o dată pe zi, administrată injectabil subcutanat. La pacienții cu greutate < 50 kg, doza recomandată este de 5 mg. La pacienții cu greutate > 100 kg, doza recomandată este de 10 mg.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 5 zile, până la obținerea unei anticoagulări orale adecvate (International Normalised Ratio – INR 2-3). Tratamentul concomitent cu anticoagulate orale trebuie inițiat cât mai rapid posibil, de regulă, în următoarele 72 de ore. Durata medie a administrării în studiile clinice a fost de 7 zile iar experiența clinică în ceea ce privește tratamentul cu durată mai mare de 10 zile este limitată.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici - Nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, fondaparinux trebuie utilizat cu atenție, deoarece funcția renală scade cu vârsta (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală - Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.4).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (> 100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). La acest subgrup, după o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, se poate lua în considerare o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică - Nu sunt necesare ajustări ale dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, fondaparinux trebuie folosit cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii - Fondaparinux nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 17 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Fondaparinux se administrează prin injectare subcutanată profundă, cu pacientul în poziție culcată. Locurile de administrare trebuie să alterneze între peretele abdominal anterolateral stâng și drept și cel posterolateral stâng și drept. Pentru evitarea irosirii produsului medicamentos în timpul folosirii seringii preumplute, nu eliminați bulele de aer din seringă înainte de efectuarea injecției. Acul trebuie introdus pe întreaga lungime, perpendicular pe pliul cutanat ținut între police și index, pliul cutanat trebuie menținut pe toată durata injecției.

Pentru informații suplimentare privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sângerări active semnificative clinic;
- endocardită bacteriană acută;
- afectare renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Fondaparinux este destinat administrării doar pe cale subcutanată. Nu administrați medicamentul intramuscular.

Experiența în ceea ce privește tratamentul cu fondaparinux la pacienți instabili hemodinamic este limitată și nu există experiență în privința tratamentului cu fondaparinux la pacienții care necesită tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru pe vena cavă.

Hemoragie

Fondaparinux trebuie folosit cu precauție la pacienții cu risc hemoragic crescut, ca de exemplu cei cu tulburări de coagulare congenitale sau dobândite (de ex. număr de trombocite < 50.000/mm³), ulcer gastroduodenal activ și hemoragie intracraniană recentă sau la scurt timp după o intervenție neurochirurgicală, pe coloana vertebrală sau oftalmologică și la categoriile speciale de pacienți după cum se menționează mai jos.

Ca și alte anticoagulate, fondaparinux trebuie utilizată cu precauție la pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale (<3 zile) și doar după realizarea hemostazei chirurgicale.

Medicamentele care cresc riscul de hemoragie nu trebuie folosite simultan cu fondaparinuxul. Printre aceste medicamente se numără desirudinul, agenții fibrinolitici, antagoniștii receptorului GP IIb/IIIa; heparina, heparinotzii sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). În timpul tratamentului ETV, terapia concomitentă cu antagoniști de vitamină K trebuie administrată în conformitate cu recomandările de la pct. 4.5. Alte medicamente antiplachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazonă, ticlopidină sau clopidogrel) și AINS trebuie folosite cu precauție. Dacă este indispensabilă administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă.

Anestezie rahidiană/ epidurală

La pacienții cărora li se administrează fondaparinux mai degrabă pentru tratamentul decât pentru profilaxia ETV, în cazul intervențiilor chirurgicale nu trebuie utilizată anestezia rahidiană/epidurală.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de sângerare. Deoarece, în general, funcția renală scade cu vârsta, pacienții vârstnici pot să prezinte o scădere a eliminării și creșterea expunerii la fondaparinux (vezi pct. 5.2). Incidența sângerării la pacienți cărora li se administrează dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau EP, cu vârste <65 de ani, 65-75 ani și >75 de ani a fost de 3,0 %, 4,5 %, respectiv de 6,5 %. Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,5%, 3,6%, respectiv de 8,3%, în vreme ce incidențele la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 5,5%, 6,6%, respectiv de 7,4%. Fondaparinux trebuie folosit cu prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală mică

La pacienții cu greutate <50 kg, experiența clinică este limitată. La acești pacienți, fondaparinux trebuie folosit cu prudență, doză zilnică fiind de 5 mg (vezi pct 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Riscul de hemoragie crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Se cunoaște faptul că fondaparinuxul este eliminat în principal de către rinichi. Incidența evenimentelor hemoragice la pacienții cu funcție renală normală, cu insuficiență ușoară, moderată și severă, cărora li s-au administrat dozele recomandate pentru tratamentul TVP sau al EP, a fost de 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6% (21/318), respectiv de 14,5 % (8/55). Incidențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de enoxaparină pentru tratamentul TVP au fost de 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145), respectiv de 11,1% (2/18), iar la pacienții cărora li s-au administrat dozele recomandate de heparină nefracționată pentru tratamentul EP au fost de 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162), respectiv de 10,7% (3/28).

Fondaparinux este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Durata tratamentului nu trebuie să o depășească pe cea evaluată în cursul studiului clinic (în medie 7 zile) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea la pacienții cu greutate corporală mare (>100 kg) și insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-50 ml/min). Fondaparinux trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. După o doză zilnică inițială de 10 mg, pe baza datelor farmacocinetice, poate fi avută în vedere o reducere a dozei zilnice la 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, trebuie avută în vedere utilizarea cu precauție a fondaparinux datorită riscului crescut de hemoragie ca urmare a deficitului de factori de coagulare (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină

Fondaparinuxul nu se leagă de factorul plachetar 4 și nu prezintă reacție încrucișată cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II. La pacienții cu TIH de tip II nu au fost efectuate studii specifice de eficacitate și siguranță cu fondaparinux.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sângerare este crescut în cazul administrării simultane de fondaparinux și medicamente care pot mări riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu fondaparinux, anticoagulantele orale (warfarina) nu au influențat farmacocinetica fondaparinux; la doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă monitorizată a warfarinei (INR).

Inhibitorii plachetari (acidul acetilsalicilic), AINS (piroxicam) și digoxina nu modifică farmacocinetica fondaparinux. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune,

fondaparinux nu influențează timpul de sângerare în cursul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau piroxicam, și nici farmacocinetica digoxinei la starea de echilibru.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea fondaparinux la femeile gravide. Datorită expunerii limitate, studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale. Fondaparinux nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

La șobolan, fondaparinuxul este excretat în lapte, dar nu se cunoaște dacă fondaparinuxul este excretat și în laptele uman. În timpul tratamentului cu fondaparinux nu se recomandă alăptarea. Totuși, la copii este puțin probabilă absorbția pe cale orală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării de fondaparinux a fost evaluată la 2517 pacienți tratați pentru tromboembolism venos și cărora li s-a administrat fondaparinux în medie 7 zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost complicațiile hemoragice (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate de către investigator ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea fondaparinux sunt prezentate clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$; foarte rare $\leq 1/10000$) și pe aparate, sisteme și organe în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la pacienții tratați pentru TVP¹
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Frecvente:</i> sângerare (gastro-intestinală, hematurie, hematom, epistaxis, hemoptizie, hemoragie utero-vaginală, hemartroză, oculară, purpură, echimoze) <i>Mai puțin frecvente:</i> anemie, trombocitopenie <i>Rare:</i> alte sângerări (hepatică, retroperitoneală, intracraniană/intracerebrală), trombocitemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Rare:</i> reacție alergică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Rare:</i> creșteri ale azotului neproteic (Anp) ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Rare:</i> amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> anomalii ale funcției hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie eritematoasă
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Mai puțin frecvente:</i> durere, edeme <i>Rare:</i> reacție alergică la locul de administrare

(1) EA izolate nu au fost luate în considerare, cu excepția cazului în care au fost semnificative din punct de vedere medical.

(2) Anp reprezintă azotul neproteic, cum este cel din uree, acid uric, aminoacizi etc.

4.9 Supradozaj

Dozele de fondaparinux mai mari decât cele recomandate pot duce la creșterea riscului de sângerare. Nu este cunoscut un antidot pentru fondaparinux.

Supradozajul asociat cu complicații hemoragice impune întreruperea tratamentului și identificarea etiologiei principale a sângerării. Trebuie instituită terapie adecvată, cum ar fi hemostaza chirurgicală, transfuzii sanguine, transfuzii cu plasmă proaspătă, plasmafereza.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice.

Codul ATC: B01AX05

Efecte farmacodinamice

Fondaparinuxul este un inhibitor de sinteză, selectiv al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinuxului este rezultatul inhibării selective a factorului Xa mediate de antitrombina III (ATIII). Prin legarea selectivă de ATIII, fondaparinuxul potențează (de aproximativ 300 de ori) inactivarea naturală a factorului Xa de către ATIII. Inactivarea factorului Xa întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină cât și dezvoltarea trombusului. Fondaparinuxul nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor.

La dozele utilizate pentru tratament, fondaparinux nu influențează clinic semnificativ testele de coagulare obișnuite cum sunt timpul de tromboplastină parțial activată (TTPa), timpul de coagulare activată (TCA) sau timpul de protrombină (TP)/ International Normalised Ratio (INR) ale plasmei, și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică. La doze mai mari, pot apărea modificări moderate ale TTPa. La doza de 10 mg, utilizată în cadrul studiilor de interacțiune, fondaparinux nu a influențat semnificativ activitatea anticoagulantă (INR) a warfarinei.

Fondaparinuxul nu determină reacții încrucișate cu serul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină.

Studii clinice

Programul clinic cu fondaparinux pentru tratamentul tromboembolismului venos a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea fondaparinux în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și a embolismului pulmonar (EP). Peste 4874 de pacienți au participat la studii clinice controlate de fază II și III.

Tratamentul trombozei venoase profunde

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, la pacienți cu diagnostic confirmat de TVP acută simptomatică, fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi, a fost comparată cu enoxaparină sodică 1 mg/kg administrată s.c. de două ori pe zi. Au fost tratați în total 2192 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 26 de zile (în medie 7 zile). Ambele grupuri de tratament au fost tratate cu antagoniști de vitamină K, a căror administrare a fost de obicei inițiată în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul dintre ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu enoxaparină (frecvențele ETV 3,9%, respectiv 4,1%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,1% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,2 % în cazul enoxaparinei.

Tratamentul embolismului pulmonar

La pacienți cu EP acut simptomatic s-a efectuat un studiu clinic randomizat, deschis. Diagnosticul a fost confirmat prin teste obiective (radiografie pulmonară, angiografie pulmonară sau TC spirală). Au fost excluși pacienții care au necesitat tromboliză, embolectomie sau inserția unui filtru la nivelul venei cave. Este posibil ca pacienții randomizați să fi fost tratați cu heparină nefracționată în timpul fazei de screening, dar pacienții tratați peste 24 ore cu doză terapeutică de anticoagulant sau cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală < 50 kg), 7,5 mg (greutate corporală ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) sau 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrată s.c. o dată pe zi a fost comparată cu heparina nefracționată administrată în bolus i.v. (5000 UI) urmată de perfuzie i.v. continuă ajustată pentru menținerea unui TTPa de 1,5–2,5 ori mai mare decât valoarea de control. A fost tratat un număr total de 2184 de pacienți; în ambele grupuri, pacienții au fost tratați timp de cel puțin 5 zile și până la 22 de zile (în medie 7 zile). Ambelor grupuri de tratament li s-a administrat tratament cu antagoniști de vitamină K, care a fost de obicei inițiat în primele 72 de ore după prima administrare a medicamentului studiului și a continuat timp de 90 ± 7 zile, cu ajustări regulate ale dozei, pentru obținerea unui INR de 2-3. Obiectivul final principal de eficacitate a fost compusul ETV recurente simptomatice, confirmate, non-fatale și ETV fatale

raportate până în ziua 97. S-a demonstrat că tratamentul cu fondaparinux nu este inferior celui cu heparină nefracționată (frecvențele ETV 3,8%, respectiv 5,0%).

În cursul perioadei inițiale de tratament s-au observat sângerări majore la 1,3% dintre pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu 1,1 % în cazul heparinei nefracționate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fondaparinux sodic derivă din concentrațiile plasmatice de fondaparinux cuantificate prin intermediul activității anti factor Xa. Doar fondaparinux poate fi utilizat pentru calibrarea testelor anti-Xa (standardele internaționale pentru heparină sau HGMM nu sunt adecvate pentru această utilizare). Prin urmare, concentrația de fondaparinux este exprimată în miligrame (mg).

Absorbție

După administrarea subcutanată, fondaparinuxul se absoarbe rapid și complet (biodisponibilitate absolută 100%). În urma unei singure injecții subcutanate de fondaparinux 2,5 mg la subiecții tineri sănătoși, concentrația plasmatică maximă (media $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) se atinge la 2 ore după administrare. Valori ale concentrațiilor plasmatice egale cu jumătate din valorile medii ale $C_{\max}$ se ating la 25 de minute după administrare.

La subiecții vârstnici sănătoși, farmacocinetica fondaparinuxului este liniară în intervalul dintre 2 și 8 mg, pe cale subcutanată. În cazul administrării o dată pe zi, concentrațiile plasmatice constante se obțin după 3 până la 4 zile, cu o creștere de 1,3 ori a $C_{\max}$ și ASC.

La pacienții la care se efectuează protezare chirurgicală a șoldului, valorile medii estimate (CV%) la starea de echilibru ale parametrilor farmacocinetici ai fondaparinuxului după administrarea fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (ore) – 2,8 (18%) și $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). La pacienții cu fractură de șold, datorită vârstei lor înaintate, concentrațiile constante de fondaparinux sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

La pacienții cărora li s-a administrat fondaparinux în doză de 5 mg (greutate corporală <50 kg), 7,5 mg (greutate corporală 50-100 kg inclusiv) și 10 mg (greutate corporală >100 kg) administrat o dată pe zi, pentru tratamentul TVP și EP, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală au realizat expuneri similare la toate categoriile de greutate corporală. Valorile medii estimate (CV%) ale parametrilor farmacocinetici la echilibru ale fondaparinuxului la pacienții cu ETV care au primit dozele recomandate de fondaparinux o dată pe zi sunt: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) și $C_{\min}$ (mg/l) -0,52 (45 %). Percentilele 5 și 95 asociate sunt 0,97 și, respectiv, 1,92 pentru $C_{\max}$ (mg/l), și 0,24 și, respectiv, 0,95 pentru $C_{\min}$ (mg/l).

Distribuție

Volumul de distribuție al fondaparinuxului este limitat (7-11 litri). *In vitro*, fondaparinuxul se leagă în proporție mare și specific de antitrombină, în funcție de concentrația plasmatică (98,6% până la 97% în intervalul de concentrații de la 0,5 la 2 mg/l). Fondaparinux nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice, inclusiv factorul plachetar 4 (FP4).

Pentru că fondaparinuxul nu se leagă semnificativ de alte proteine plasmatice în afară de antitrombină, nu sunt de așteptat interacțiuni cu alte medicamente prin deplasare de pe locurile de legare de pe proteine.

Metabolizare

Deși nu este complet evaluată, nu există dovezi ale metabolizării fondaparinuxului și, mai ales, nu există dovezi ale formării de metaboliți activi.

In vitro, fondaparinux nu inhibă CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4). De aceea, *in vivo*, nu este de așteptat ca fondaparinux să interacționeze cu alte medicamente prin inhibarea metabolizării mediate prin CYP.

Excreție/Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 17 ore la subiecții tineri sănătoși și de aproximativ 21 de ore la subiecții vârstnici sănătoși. Fondaparinux este excretat prin rinichi în proporție de 64 – 77 % sub formă nemodificată.

Categorii speciale de pacienți

Copii - Nu a fost studiată administrarea fondaparinux la această populație.

Vârstnici - La vârstnici, funcția renală poate scădea cu vârsta și, astfel, capacitatea de eliminare a fondaparinuxului poate fi redusă la vârstnici. La pacienții >75 de ani care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic estimat a fost de 1,2 până la 1,4 ori mai mic față de cel al pacienților < 65 de ani. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Insuficiență renală - Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min) care au suferit intervenții chirurgicale ortopedice și cărora li se administrează fondaparinux 2,5 mg o dată pe zi, clearance-ul plasmatic este de 1,2 până la 1,4 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei între 50 și 80 ml/min) și, în medie, de 2 ori mai mic la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 de ml/min). În insuficiența renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), clearance-ul plasmatic este de aproximativ 5 ori mai mic decât la cei cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare ale timpului de înjumătățire terminal sunt de 29 de ore și de 72 de ore la pacienții cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Un profil similar a fost evidențiat și la pacienții tratați pentru TVP și EP.

Greutatea corporală - Clearance-ul plasmatic al fondaparinuxului crește proporțional cu greutatea corporală (creștere de 9% la 10 kg)

Sex - După ajustarea în funcție de greutatea corporală, nu s-au observat diferențe între cele două sexe.

Rasa - Nu au fost studiate prospectiv diferențele farmacocinetice în funcție de rasă. Totuși, studii efectuate la subiecți sănătoși asiatici (japonezi) nu au evidențiat un profil farmacocinetic diferit, comparativ cu subiecții sănătoși caucazieni. De asemenea, nu s-au observat diferențe ale clearance-ului plasmatic între pacienții de rasă neagră și cei de rasă albă la care s-au practicat intervenții chirurgicale ortopedice.

Insuficiență hepatică - Farmacocinetica fondaparinuxului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea. Studiile de toxicitate după doze repetate și de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un risc special, dar nu au furnizat informații adecvate în ceea ce privește limitele de siguranță, datorită expunerii limitate la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric

Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cilindru de sticlă de tip I (1 ml) cu un ac atașat de calibrul 27 x 12,7 mm și închis cu un piston din elastomer clorobutilic.

Quixidar 10 mg/0,8 ml este disponibil în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute, cu un sistem automat de siguranță, de culoare violet. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Injectarea subcutanată se efectuează în același fel ca și cu o seringă obișnuită.

Soluțiile pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru identificarea eventualelor precipitate sau modificări de culoare.

Instrucțiunile pentru autoadministrare sunt prezentate în prospect.

Sistemul de protecție al acului de la seringă preumplută de Quixidar a fost conceput cu un sistem de siguranță automat pentru a preveni leziunile prin înțepare cu acul după injectare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 martie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum a fost descris în versiunea din iunie 2006 prezentată în Modulul 1.8.1. al cererii de autorizare de punere pe piață, este în vigoare și este funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață se obligă să realizeze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, așa cum s-a agreat în versiunea 1.2 a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al cererii de autorizare de punere pe piață și orice alte actualizări ale PMR acceptate de către CHMP.

Conform reglementărilor CHMP referitoare la Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat de siguranță (RPAS).

În plus, un PMR actualizat trebuie depus:

- Când se primește o nouă informație care ar putea avea impact asupra Specificațiilor de siguranță curente, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere a riscului
- În cursul a 60 zile înainte de finalizarea unui eveniment important (farmacovigilență sau reducere a riscului)
- La cererea EMEA.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluție injectabilă
Fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,3 ml) conține 1,5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {lună/an}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/207/005- 2 seringi preumplute
EU/1/02/207/006- 7 seringi preumplute
EU/1/02/207/007- 10 seringi preumplute
EU/1/02/207/008- 20 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă
Fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,5 ml) conține 2,5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {lună/an}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/207/001- 2 seringi preumplute
EU/1/02/207/002- 7 seringi preumplute
EU/1/02/207/003- 10 seringi preumplute
EU/1/02/207/004- 20 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c./i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluție injectabilă
Fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,4 ml) conține 5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Greutate corporală mai mică de 50 kg

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/207/009- 2 seringi preumplute
EU/1/02/207/010- 7 seringi preumplute
EU/1/02/207/011- 10 seringi preumplute
EU/1/02/207/018- 20 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Quixidar 5 mg/0,4 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an }

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluție injectabilă
Fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,6 ml) conține 7,5 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Greutate corporală cuprinsă între 50-100 kg

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTEEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/207/012- 2 seringi preumplute
EU/1/02/207/013- 7 seringi preumplute
EU/1/02/207/014- 10 seringi preumplute
EU/1/02/207/019- 20 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quixidar 10 mg/0,8 ml soluție injectabilă
Fondaparinux sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută (0,8 ml) conține 10 mg fondaparinux sodic.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă, 2 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 7 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 10 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță
Soluție injectabilă, 20 seringi preumplute cu sistem automat de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Greutate corporală peste 100 kg

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/207/015- 2 seringi preumplute
EU/1/02/207/016- 7 seringi preumplute
EU/1/02/207/017- 10 seringi preumplute
EU/1/02/207/020- 20 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Quixidar 10 mg/0,8 ml sol. inj.
fondaparinux sodic

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml soluție injectabilă fondaparinux sodic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră personal. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă simptomele lor par asemănătoare cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Quixidar și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Quixidar
3. Cum să utilizați Quixidar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Quixidar
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE QUIXIDAR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ?

Quixidar este un medicament care ajută la prevenirea formării de cheaguri în vasele de sânge (un medicament antitrombotic).

Quixidar conține o substanță de sinteză numită fondaparinux sodic. Acesta inhibă activitatea factorului de coagulare Xa ("zece-A") din sânge și astfel previne formarea de cheaguri nedorite (*tromboză*) în vasele de sânge.

Quixidar se folosește pentru:

- prevenirea formării de cheaguri de sânge în vasele de la nivelul membrelor inferioare sau plămânilor după intervenții chirurgicale ortopedice (cum sunt intervențiile chirurgicale la genunchi sau la șold) sau intervenții chirurgicale abdominale
- prevenirea formării de cheaguri de sânge pe parcursul și imediat după o perioadă de imobilizare datorită unor boli acute.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI QUIXIDAR

Nu utilizați Quixidar:

- **dacă sunteți alergic (hipersensibil)** la fondaparinux sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale Quixidar
- **dacă sângerați abundent**
- **dacă aveți o infecție bacteriană a inimii**
- **dacă aveți o boală de rinichi foarte severă**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă este valabilă, **nu** trebuie să utilizați Quixidar.

Aveți grijă deosebită când utilizați Quixidar:

Înainte să utilizați Quixidar, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- **dacă aveți risc de sângerare necontrolată (hemoragie)**, incluzând:

- **ulcer gastric**
- **tulburări de coagulare**
- **hemoragie recentă la nivelul creierului** (*hemoragie intracraniană*)
- **intervenție recentă** la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochilor
- **dacă aveți o boală hepatică severă**
- **dacă aveți o boală de rinichi**
- **dacă aveți peste 75 de ani**
- **dacă aveți greutate sub 50 kg.**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Copii

Quixidar nu a fost testat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani.

Utilizarea altor medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent **orice alte medicamente**. Aceasta include medicamentele pe care le-ați cumpărat fără o prescripție medicală. Alte câteva medicamente pot afecta modul în care acționează Quixidar sau pot fi afectate de Quixidar.

Sarcina și alăptarea

Quixidar nu trebuie prescrisă femeilor gravide decât dacă este absolut necesar. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Quixidar. Dacă sunteți **gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă **alăptați**:

→ **spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Informații importante privind unele componente ale Quixidar

Acest medicament conține cel mult 23 mg sodiu în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI QUIXIDAR

Utilizați întotdeauna Quixidar exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală este de 2,5 mg o dată pe zi, injectată la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Dacă suferiți de o boală de rinichi, doza poate fi redusă la 1,5 mg o dată pe zi.

Cum se administrează Quixidar

- Quixidar se administrează prin injectare sub piele (*subcutanată*) într-un pli de piele din regiunea inferioară a abdomenului. Seringile sunt preumplute cu doza exactă de care aveți nevoie. Există seringi diferite pentru dozele de 2,5 mg și 1,5 mg. **Pentru instrucțiunile pas cu pas, vă rugăm să citiți paginile următoare.**
- **Nu injectați Quixidar în mușchi.**

Cât timp trebuie luat Quixidar

Tratamentul cu Quixidar trebuie continuat cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră, deoarece Quixidar previne apariția unor afecțiuni grave.

Dacă injectați prea mult din Quixidar

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru a vă sfătui, deoarece există un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să utilizați Quixidar

- **Luați doza imediat ce vă amintiți. Nu vă injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**
- **Dacă nu sunteți sigur ce să faceți,** întrebați medicul sau farmacistul.

Nu încetați să utilizați Quixidar fără sfatul medicului

Dacă întrerupeți tratamentul înainte ca medicul să vă recomande acest lucru, veți avea un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul venelor membrelor inferioare sau plămâni. **Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist înainte de întreruperea tratamentului.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre cum să utilizați acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Quixidar poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 100 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- **sângerări** (de exemplu: la locul operației, la nivelul unui ulcer gastric preexistent, sângerări nazale sau ale gingiilor)
- **anemie** (o scădere a numărului de globule roșii).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- vânătași sau umflături (*edeme*)
- senzație de rău sau stare de rău (*greață sau vărsături*)
- durere toracică
- dificultăți respiratorii
- erupție trecătoare pe piele sau prurit
- scurgeri la nivelul plăgii operatorii
- febră
- scăderea sau creșterea numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea valorii unor substanțe (*enzime*) produse de către ficat.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- reacții alergice
- sângerări interne la nivelul creierului sau abdomenului
- anxietatea sau confuzia
- cefaleea
- leșinul sau amețea, tensiunea arterială mică
- somnolența sau oboseala
- înroșirea feței
- tuse
- dureri la nivelul piciorului sau dureri de stomac
- diaree sau constipație
- indigestie
- infecții ale rănilor
- creșteri ale valorilor bilirubinei (o substanță produsă de către ficat) din sânge
- reduceri ale valorilor potasiului din sânge.

Dacă aveți reacții adverse

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau problematică**, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ QUIXIDAR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor
- A nu se congela
- Nu este necesară păstrarea Quixidar la frigider.

Nu utilizați Quixidar:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este decolorată
- dacă observați că seringă este deteriorată
- dacă ați deschis o seringă și nu o folosiți imediat.

Aruncarea seringilor:

Medicamentele și seringile **nu** trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Quixidar

- Substanța activă este fondaparinux sodic 1,5 mg în 0,3 ml soluție injectabilă
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Quixidar nu conține nici o componentă animală.

Cum arată Quixidar și conținutul ambalajului

Quixidar este o soluție injectabilă limpede și incoloră. Este ambalată într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem automat de siguranță pentru prevenirea leziunilor prin înțepare cu acul după folosire. Este disponibilă în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Marea Britanie

Producătorul:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Componente ale seringii cu Quixidar prevăzută cu sistem de siguranță:

- ① Teaca protectoare rigidă a acului
- ② Capac
- ③ Piston
- ④ Dispozitiv de apucare
- ⑤ Manșon de siguranță



Seringa ÎNAINTE DE UTILIZARE



Seringa DUPĂ UTILIZARE



INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS PENTRU UTILIZAREA QUIXIDAR

Instrucțiuni pentru utilizare

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscăți-vă cu prosopul.

2. Scoateți seringă din cutie și verificați că:

- data de expirare nu a fost depășită
- soluția este limpede și incoloră și nu conține particule
- seringă nu a fost deschisă sau deteriorată

3. Așezați-vă confortabil în șezut sau în poziție culcată.

Alegeți un loc la nivelul regiunii inferioare a abdomenului (burtă), la distanță de cel puțin 5 centimetri de ombilic (figura A).

La fiecare injectare, **alternați partea dreaptă cu cea stângă** a regiunii abdominale inferioare. Aceasta va ajuta la reducerea disconfortului la locul de injectare.

Dacă injectarea în regiunea abdominală inferioară nu este posibilă, întrebați-i pe medicul sau pe asistenta dumneavoastră pentru instrucțiuni.



Figura A

4. Curățați locul injectării cu un tampon de vată cu alcool medicinal.

5. Țineți fix corpul seringii cu o mână.

Îndepărtați capacul care protejează pistonul prin tragerea lui în afară (figura B).

Aruncați capacul pistonului.



Figura B

6. Îndepărtați teaca protectoare a acului, mai întâi răsucind-o și apoi trăgând-o în același ax cu corpul seringii (figura C).

Aruncați teaca protectoare a acului.



Figura C

Notă importantă

- **Nu atingeți acul** și evitați ca acesta să se atingă de orice suprafață înainte de injectare
- Prezența unei bule mici de aer în seringă este normală. **Nu încercați să îndepărtați această bulă de aer înainte de efectuarea injectării**, pentru a fi sigur că nu irosiți nici o picătură din medicament.

7. Apucați cu blândețe pielea care a fost curățată, în așa fel încât să facă un pli. Mențineți pliul între police și index pe toată durata injectării (figura D).



Figura D

8. Țineți strâns seringă cu ajutorul dispozitivului de apucare.

Introduceți acul pe toată lungimea lui, perpendicular (la un unghi de 90°) în pliul cutanat (figura E).



Figura E

9. Injectați TOT conținutul seringii prin apăsarea pistonului cât de mult se poate. Acest lucru va activa sistemul automat de protecție (figura F).



Figura F

10. Eliberați pistonul și acul va fi retras automat din piele în manșonul de siguranță, unde va fi blocat permanent (figura G).

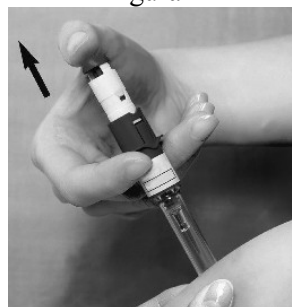


Figura G

Nu aruncați seringile folosite pe calea reziduurilor menajere. Aruncați-le așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă fondaparinux sodic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră personal. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă simptomele lor par asemănătoare cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. **Ce este Quixidar și pentru ce se utilizează**
2. **Înainte să utilizați Quixidar**
3. **Cum să utilizați Quixidar**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Quixidar**
6. **Informații suplimentare**

1. CE ESTE QUIXIDAR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ?

Quixidar este un medicament care ajută la prevenirea formării de cheaguri în vasele de sânge (un medicament antitrombotic).

Quixidar conține o substanță de sinteză numită fondaparinux sodic. Acesta inhibă activitatea factorului de coagulare Xa ("zece-A") din sânge și astfel previne formarea de cheaguri nedorite (*tromboză*) în vasele de sânge.

Quixidar se folosește pentru:

- prevenirea formării de cheaguri de sânge în vasele de la nivelul membrelor inferioare sau plămânilor după intervenții chirurgicale ortopedice (cum sunt intervențiile chirurgicale la genunchi sau la șold) sau intervenții chirurgicale abdominale
- prevenirea formării de cheaguri de sânge pe parcursul și imediat după o perioadă de imobilizare datorită unor boli acute
- tratarea anumitor tipuri de infarct miocardic și angină severă (durere cauzată de îngustarea arterelor din inimă).

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI QUIXIDAR

Nu utilizați Quixidar:

- **dacă sunteți alergic (hipersensibil)** la fondaparinux sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale Quixidar
- **dacă sângerați abundent**
- **dacă aveți o infecție bacteriană a inimii**
- **dacă aveți o boală de rinichi foarte severă**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă este valabilă, **nu** trebuie să utilizați Quixidar.

Aveți grijă deosebită când utilizați Quixidar:

Înainte să utilizați Quixidar, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- **dacă aveți risc de sângerare necontrolată (hemoragie)**, incluzând:
 - ulcer gastric
 - tulburări de coagulare
 - hemoragie recentă la nivelul creierului (*hemoragie intracraniană*)
 - intervenție recentă la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochilor
- **dacă aveți o boală hepatică severă**
- **dacă aveți o boală de rinichi**
- **dacă aveți peste 75 de ani**
- **dacă aveți greutate sub 50 kg.**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Copii

Quixidar nu a fost testat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani.

Utilizarea altor medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele pe care le-ați cumpărat fără o prescripție medicală. Alte câteva medicamente pot afecta modul în care acționează Quixidar sau pot fi afectate de Quixidar.

Sarcina și alăptarea

Quixidar nu trebuie prescris femeilor gravide decât dacă este absolut necesar. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Quixidar. Dacă sunteți **gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă **alăptați**:

→ **spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Informații importante privind unele componente ale Quixidar

Acest medicament conține cel mult 23 mg sodiu în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI QUIXIDAR

Utilizați întotdeauna Quixidar exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală este de 2,5 mg o dată pe zi, injectată la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Dacă suferiți de o boală de rinichi, doza poate fi redusă la 1,5 mg o dată pe zi.

Cum se administrează Quixidar

- Quixidar se administrează prin injectare sub piele (*subcutanată*) într-un pli de piele din regiunea inferioară a abdomenului. Seringile sunt preumplute cu doza exactă de care aveți nevoie. Există seringi diferite pentru dozele de 2,5 mg și 1,5 mg. **Pentru instrucțiunile pas cu pas, vă rugăm să citiți paginile următoare.** Pentru a trata anumite tipuri de infarct miocardic, o persoană cu calificare medicală poate administra prima doză într-o venă (*intravenos*).
- **Nu injectați Quixidar în mușchi.**

Cât timp trebuie luat Quixidar

Tratamentul cu Quixidar trebuie continuat cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră, deoarece Quixidar previne apariția unor afecțiuni grave.

Dacă injectați prea mult din Quixidar

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru a vă sfătui, deoarece există un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să utilizați Quixidar

- **Luați doza imediat ce vă amintiți. Nu vă injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**
- **Dacă nu sunteți sigur ce să faceți,** întrebați medicul sau farmacistul.

Nu încetați să utilizați Quixidar fără sfatul medicului

Dacă întrerupeți tratamentul înainte ca medicul să vă recomande acest lucru, veți avea un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge la nivelul venelor membrelor inferioare sau plămâni. **Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist înainte de întreruperea tratamentului.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre cum să utilizați acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Quixidar poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 100 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- **sângerări** (de exemplu: la locul operației, la nivelul unui ulcer gastric preexistent, sângerări nazale sau ale gingiilor)
- **anemie** (o scădere a numărului de globule roșii).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- vânătăi sau umflături (*edeme*)
- senzație de rău sau stare de rău (*greață* sau *vărsături*)
- durere toracică
- dificultăți respiratorii
- erupție trecătoare pe piele sau prurit
- scurgeri la nivelul plăgii operatorii
- febră
- scăderea sau creșterea numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea valorii unor substanțe (*enzime*) produse de către ficat.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- reacțiile alergice
- sângerări interne la nivelul creierului sau abdomenului
- anxietatea sau confuzia
- cefaleea
- leșinul sau amețeala, tensiunea arterială mică
- somnolența sau oboseala
- înroșirea feței
- tuse
- dureri la nivelul piciorului sau dureri de stomac
- diaree sau constipație
- indigestie
- infecții ale rănilor
- creșteri ale valorilor bilirubinei (o substanță produsă de către ficat) din sânge

- reduceri ale valorilor potasiului din sânge.

Dacă aveți reacții adverse

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau problematică**, sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ QUIXIDAR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor
- A nu se congela
- Nu este necesară păstrarea Quixidar la frigider.

Nu utilizați Quixidar:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este decolorată
- dacă observați că seringă este deteriorată
- dacă ați deschis o seringă și nu o folosiți imediat.

Aruncarea seringilor:

Medicamentele și seringile **nu** trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Quixidar

- Substanța activă este fondaparinux sodic 2,5 mg în 0,5 ml soluție injectabilă
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Quixidar nu conține nici o componentă animală.

Cum arată Quixidar și conținutul ambalajului

Quixidar este o soluție injectabilă limpede și incoloră. Este ambalată într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem automat de siguranță pentru prevenirea leziunilor prin înțepare cu acul după folosire. Este disponibilă în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Marea Britanie

Producătorul:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Componente ale seringii cu Quixidar prevăzută cu sistem de siguranță:

- ① Teaca protectoare rigidă a acului
- ② Capac
- ③ Piston
- ④ Dispozitiv de apucare
- ⑤ Manșon de siguranță



Seringa ÎNAINTE DE UTILIZARE



Seringa DUPĂ UTILIZARE



INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS PENTRU UTILIZAREA QUIXIDAR

Instrucțiuni pentru utilizare

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscăți-vă cu prosopul.

2. Scoateți seringă din cutie și verificați că:

- data de expirare nu a fost depășită
- soluția este limpede și incoloră și nu conține particule
- seringă nu a fost deschisă sau deteriorată

3. Așezați-vă confortabil în șezut sau în poziție culcată.

Alegeți un loc la nivelul regiunii inferioare a abdomenului (burtă), la distanță de cel puțin 5 centimetri de ombilic (figura A).

La fiecare injectare, **alternați partea dreaptă cu cea stângă** a regiunii abdominale inferioare. Aceasta va ajuta la reducerea disconfortului la locul de injectare.

Dacă injectarea în regiunea abdominală inferioară nu este posibilă, întrebați-i pe medicul sau pe asistenta dumneavoastră pentru instrucțiuni.



Figura A

4. Curățați locul injectării cu un tampon de vată cu alcool medicinal.

5. Țineți fix corpul seringii cu o mână.

Îndepărtați capacul care protejează pistonul prin tragerea lui în afară (figura B).

Aruncați capacul pistonului.



Figura B

6. Îndepărtați teaca protectoare a acului, mai întâi răsucind-o și apoi trăgând-o în același ax cu corpul seringii (figura C).

Aruncați teaca protectoare a acului.



Figura C

Notă importantă

- **Nu atingeți acul** și evitați ca acesta să se atingă de orice suprafață înainte de injectare
- Prezența unei bule mici de aer în seringă este normală. **Nu încercați să îndepărtați această bulă de aer înainte de efectuarea injectării**, pentru a fi sigur că nu irosiți nici o picătură din medicament.

7. Apucați cu blândețe pielea care a fost curățată, în așa fel încât să facă un pli. Mențineți pliul între police și index pe toată durata injectării (figura D).



Figura D

8. Țineți strâns seringă cu ajutorul dispozitivului de apucare.

Introduceți acul pe toată lungimea lui, perpendicular (la un unghi de 90°) în pliul cutanat (figura E).

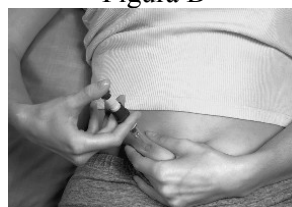


Figura E

9. Injectați TOT conținutul seringii prin apăsarea pistonului cât de mult se poate. Acest lucru va activa sistemul automat de protecție (figura F).



Figura F

10. Eliberați pistonul și acul va fi retras automat din piele în manșonul de siguranță, unde va fi blocat permanent (figura G).

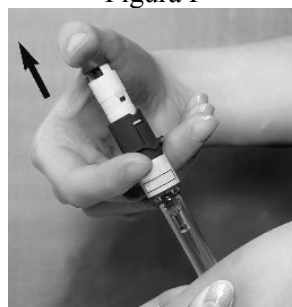


Figura G

Nu aruncați seringile folosite pe calea reziduurilor menajere. Aruncați-le așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Quixidar 5 mg/0,4 ml soluție injectabilă
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml soluție injectabilă
Quixidar 10 mg/0,8 ml soluție injectabilă
fondaparinux sodic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră personal. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă simptomele lor par asemănătoare cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Quixidar și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Quixidar
3. Cum să utilizați Quixidar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Quixidar
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE QUIXIDAR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ?

Quixidar este un medicament care tratează sau ajută la prevenirea formării de cheaguri în vasele de sânge (un medicament antitrombotic).

Quixidar conține o substanță de sinteză numită fondaparinux sodic. Acesta inhibă activitatea factorului de coagulare Xa ("zece-A") din sânge și astfel previne formarea de cheaguri nedorite (*tromboză*) în vasele de sânge.

Quixidar este utilizat pentru tratarea pacienților cu un cheag de sânge în vasele de la nivelul picioarelor (*tromboză venoasă profundă*) și/sau plămânilor (*embolism pulmonar*).

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI QUIXIDAR

Nu utilizați Quixidar:

- **dacă sunteți alergic (*hipersensibil*) la fondaparinux sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale Quixidar**
- **dacă sângerăți abundent**
- **dacă aveți o infecție bacteriană a inimii**
- **dacă aveți o boală de rinichi severă**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă este valabilă, **nu** trebuie să utilizați Quixidar.

Aveți grijă deosebită când utilizați Quixidar:

Înainte să utilizați Quixidar, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- **dacă aveți risc de sângerare necontrolată (*hemoragie*), incluzând:**
 - **ulcer gastric**
 - **tulburări de coagulare**

- **hemoragie recentă la nivelul creierului** (*hemoragie intracraniană*)
 - **intervenție recentă** la nivelul creierului, coloanei vertebrale sau ochilor
 - **dacă aveți o boală hepatică severă**
 - **dacă aveți insuficiență renală**
 - **dacă aveți peste 75 de ani.**
- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă una din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Copii

Quixidar nu a fost testat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani.

Utilizarea altor medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent **orice alte medicamente**. Aceasta include medicamentele pe care le-ați cumpărat fără o prescripție medicală. Alte câteva medicamente pot afecta modul în care acționează Quixidar sau pot fi afectate de Quixidar.

Sarcina și alăptarea

Quixidar nu trebuie administrată femeilor gravide decât dacă este absolut necesar. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Quixidar. Dacă sunteți **gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă **alăptați**:

→ **spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Informații importante privind unele componente ale Quixidar

Acest medicament conține cel mult 23 mg sodiu în fiecare doză și de aceea se poate considera că nu conține sodiu.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI QUIXIDAR

Utilizați întotdeauna Quixidar exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Greutatea dumneavoastră	Doza obișnuită
Sub 50 kg	5 mg o dată pe zi
între 50 kg și 100 kg	7,5 mg o dată pe zi
Peste 100 kg	10 mg o dată pe zi. Această doză poate fi redusă la 7,5 mg o dată pe zi dacă aveți insuficiență renală moderată.

Injectarea trebuie realizată la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Cum se administrează Quixidar

- Quixidar se administrează prin injectare sub piele (*subcutanată*) într-un pli de piele din regiunea inferioară a abdomenului. Seringile sunt preumplute cu doza exactă de care aveți nevoie. Există seringi diferite pentru dozele de 5 mg, 7,5 mg și 10 mg. **Pentru instrucțiunile pas cu pas, vă rugăm să citiți paginile următoare.**
- **Nu injectați Quixidar în mușchi.**

Cât timp trebuie luat Quixidar

Tratamentul cu Quixidar trebuie continuat cât timp v-a recomandat medicul dumneavoastră, deoarece Quixidar previne apariția unor afecțiuni grave.

Dacă injectați prea mult din Quixidar

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru a vă sfătui, deoarece există un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să utilizați Quixidar

- **Luați doza imediat ce vă amintiți. Nu vă injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**
- **Dacă nu sunteți sigur ce să faceți, întrebați medicul sau farmacistul.**

Nu încetați să utilizați Quixidar fără sfatul medicului

Dacă întrerupeți tratamentul înainte ca medicul să vă recomande acest lucru, cheagul de sânge s-ar putea să nu fie tratat corespunzător și de asemenea veți avea un risc crescut de apariție a unor noi cheaguri de sânge la nivelul venelor membrelor inferioare sau în plămâni. **Contactați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist înainte de întreruperea tratamentului.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre cum să utilizați acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Quixidar poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 100 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- **sângerări** (de exemplu: la locul operației, la nivelul unui ulcer gastric preexistent, sângerări nazale, vânătăi).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- umflături (*edeme*)
- durere de cap
- durere
- senzație de rău sau stare de rău (*greață sau vărsături*)
- număr scăzut de globule roșii în sânge (*anemie*)
- număr scăzut de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea valorii unor substanțe (*enzime*) produse de ficat.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Quixidar.

- reacții alergice
- sângerări interne la nivelul creierului, ficatului sau abdomenului
- erupții trecătoare pe piele
- amețală
- durere și umflătură la locul de administrare
- număr crescut de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- creșterea concentrației azotului neproteic în sânge.

Dacă aveți reacții adverse

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau problematică**, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ QUIXIDAR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor
- A nu se congela
- Nu este necesară păstrarea Quixidar la frigider.

Nu utilizați Quixidar:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă observați orice particule în soluție sau dacă soluția este decolorată
- dacă observați că seringă este deteriorată
- dacă ați deschis o seringă și nu o folosiți imediat.

Aruncarea seringilor:

Medicamentele și seringile **nu** trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**Ce conține Quixidar**

Substanța activă este:

- fondaparinux sodic 5 mg în 0,4 ml soluție injectabilă
- fondaparinux sodic 7,5 mg în 0,6 ml soluție injectabilă
- fondaparinux sodic 10 mg în 0,8 ml soluție injectabilă

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Quixidar nu conține nici o componentă animală.

Cum arată Quixidar și conținutul ambalajului

Quixidar este o soluție injectabilă limpede și incoloră până la ușor gălbuie. Este ambalată într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem automat de siguranță pentru prevenirea leziunilor prin înțepare cu acul după folosire. Este disponibilă în cutii cu 2, 7, 10 și 20 seringi preumplute (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Marea Britanie

Producătorul:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

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

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Componente ale seringii cu Quixidar prevăzută cu sistem de siguranță:

- ① Teaca protectoare rigidă a acului
- ② Capac
- ③ Piston
- ④ Dispozitiv de apucare
- ⑤ Manșon de siguranță



Seringa ÎNAINTE DE UTILIZARE



Seringa DUPĂ UTILIZARE



INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS PENTRU UTILIZAREA QUIXIDAR

Instrucțiuni pentru utilizare

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscăți-vă cu prosopul.

2. Scoateți seringă din cutie și verificați că:

- data de expirare nu a fost depășită
- soluția este limpede și incoloră și nu conține particule
- seringă nu a fost deschisă sau deteriorată

3. Așezați-vă confortabil în șezut sau în poziție culcată.

Alegeți un loc la nivelul regiunii inferioare a abdomenului (burtă), la distanță de cel puțin 5 centimetri de ombilic (figura A).

La fiecare injectare, **alternați partea dreaptă cu cea stângă** a regiunii abdominale inferioare. Aceasta va ajuta la reducerea disconfortului la locul de injectare.

Dacă injectarea în regiunea abdominală inferioară nu este posibilă, întrebați-i pe medicul sau pe asistenta dumneavoastră pentru instrucțiuni.



Figura A

4. Curățați locul injectării cu un tampon de vată cu alcool medicinal.

5. Țineți fix corpul seringii cu o mână.

Îndepărtați capacul care protejează pistonul prin tragerea lui în afară (figura B).

Aruncați capacul pistonului.



Figura B

6. Îndepărtați teaca protectoare a acului, mai întâi răsucind-o și apoi trăgând-o în același ax cu corpul seringii (figura C).

Aruncați teaca protectoare a acului.



Figura C

Notă importantă

- **Nu atingeți acul** și evitați ca acesta să se atingă de orice suprafață înainte de injectare
- Prezența unei bule mici de aer în seringă este normală. **Nu încercați să îndepărtați această bulă de aer înainte de efectuarea injectării**, pentru a fi sigur că nu irosiți nici o picătură din medicament.

7. Apucați cu blândețe pielea care a fost curățată, în așa fel încât să facă un pli. Mențineți pliul între police și index pe toată durata injectării (figura D).



Figura D

8. Țineți strâns seringă cu ajutorul dispozitivului de apucare.

Introduceți acul pe toată lungimea lui, perpendicular (la un unghi de 90°) în pliul cutanat (figura E).



Figura E

9. Injectați TOT conținutul seringii prin apăsarea pistonului cât de mult se poate. Acest lucru va activa sistemul automat de protecție (figura F).



Figura F

10. Eliberați pistonul și acul va fi retras automat din piele în manșonul de siguranță, unde va fi blocat permanent (figura G).

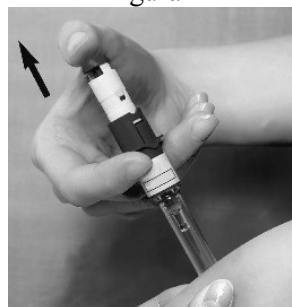


Figura G

Nu aruncați seringile folosite pe calea reziduurilor menajere. Aruncați-le așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat