

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka (0,3 ml) obsahuje 1,5 mg sodnej soli fondaparínu.

Pomocná látka: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie dolných končatín ako je operácia bedrovej zlomeniny, závažné operácie kolena alebo náhrada bedrového kĺbu.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstupujú brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstupujú brušnú operáciu rakoviny (pozri časť 5.1).

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u liečených pacientov, u ktorých je vysoké riziko VTE a ktorí sú imobilizovaní v dôsledku akútneho ochorenia, akým je srdcová nedostatočnosť a/ alebo akútne poruchy dýchacej sústavy a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti, ktorí podstupujú závažné ortopedické alebo brušné operácie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne subkutánne podaná postoperačne.

Počiatková dávka musí byť aplikovaná 6 hodín po ukončení operácie, za predpokladu, že bola dosiahnutá hemostáza.

Liečba musí pokračovať do vymiznutia rizika venózneho trombo-embolizmu, zvyčajne až dovtedy, kým nie je pacient ambulantný, minimálne 5 až 9 dní po operácii. Na základe skúseností sa zistilo, že u pacientov po operácii bedrovej zlomeniny pretrváva riziko VTE aj viac ako 9 dní po operácii. U týchto pacientov sa musí zvažovať predĺžená profylaxia fondaparínom počas ďalších 24 dní (pozri časť 5.1).

Liečení pacienti, ktorí majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií na základe individuálneho posúdenia rizika

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Dĺžka liečby 6 -14 dní bola klinicky študovaná u liečených pacientov (pozri časť 5.1).

Špeciálne skupiny pacientov

U pacientov, ktorí podstupujú operácie, sa dôsledné dodržiavanie času podania fondaparínu vyžaduje u pacientov ≥ 75 rokov a/alebo s telesnou hmotnosťou < 50 kg a/alebo s poškodením funkcie obličiek s klírensom kreatinínu 20 až 50 ml/min.

Počiatočná dávka fondaparínu nemá byť podaná skôr ako do 6 hodín po ukončení operácie. Injekcia nesmie byť podaná ak nebola stanovená hemostáza (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebné zníženie dávky.

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má striedať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok;
- klinicky významné aktívne krvácanie;
- akútna bakteriálna endokarditída;
- ťažké poškodenie funkcie obličiek definované klírensom kreatinínu < 20 ml/min

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek $< 50\,000/\text{mm}^3$), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). V prípade potreby, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfínpyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna / Epidurálna anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie, epidurálne alebo spinálne hematómy, ktoré môžu spôsobiť dlhodobú alebo trvalú paralýzu, sa nemôžu vylúčiť pri súčasnom podávaní fondaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie, alebo spinálnej punkcie. Riziko týchto zriedkavých

príhod môže byť vyššie pri pooperačnom použití trvalých epidurálnych katétrov alebo pri súčasnom užívaní iných liekov vplývajúcich na hemostázu.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg majú vyššie riziko krvácania. Eliminácia fondaparínu klesá s hmotnosťou. U týchto pacientov sa musí fondaparín používať opatrne (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min majú vyššie riziko krvácania a VTE a musia byť liečení opatrne (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické údaje od pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min.

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Úprava dávky fondaparínu nie je potrebná. Fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou kvôli zvýšenému riziku krvácania spôsobeného nedostatkom koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom indukovanou trombocytopéniou

Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a ani nereaguje krížovo so sérom od pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola formálne študovaná u pacientov s HIT typu II.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulantia (warfarín), inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Dávka fondaparínu (10 mg) v štúdiách interakcií bola vyššia ako odporúčaná dávka pre uvedené indikácie. Fondaparín neovplyvňoval ani INR aktivitu warfarínu, ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxinu v ustálenom stave.

Následná liečba ďalšími antikoagulačnými liekmi

Pri následnej liečbe heparínom alebo LMWH by vo všeobecnosti mala byť prvá injekcia podaná jeden deň po poslednej injekcii fondaparínu.

Ak je potrebná následná liečba antagonistami vitamínu K, potom má pokračovať liečba fondaparínom dovtedy, pokiaľ sa nedosiahne cieľová hodnota INR.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fondaparínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpísať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či sa fondaparín vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fondaparínu 2,5 mg sa hodnotila na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní, na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii, na 1407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní a u 425 liečených pacientov, ktorí majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní.

Nežiaduce reakcie hlásené riešiteľom ako aspoň pravdepodobne spojené s fondaparínom sú uvedené v rámci každej skupiny frekvencií (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; veľmi zriedkavé $\leq 1/10\,000$) a tried orgánových systémov v poradí podľa klesajúcej závažnosti; tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v chirurgickom a liečebnom kontexte.

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky u pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie dolných končatín a/alebo brušné operácie	Nežiaduce účinky u liečených pacientov
<i>Infekcie a nákazy</i>	<i>Zriedkavé:</i> pooperačná infekcia rany	
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	<i>Časté:</i> pooperačné krvácanie, anémia <i>Menej časté:</i> krvácanie (epistaxa, gastrointestinálne, hemoptýza, hematúria, hematóm) trombotyopénia, purpura, trombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	<i>Časté:</i> krvácanie (hematómy, hematória, hemoptýza, krvácanie z ďasien) <i>Menej časté:</i> anémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	<i>Zriedkavé:</i> alergická reakcia	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	<i>Zriedkavé:</i> hypokalémia	
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Zriedkavé:</i> úzkosť, somnolencia, vertigo, závrat, bolesť hlavy, zmätenosť	
<i>Cievne poruchy</i>	<i>Zriedkavé:</i> hypotenzia	
<i>Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	<i>Zriedkavé:</i> dyspnoe, kašeľ	<i>Menej časté:</i> dyspnoe
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	<i>Menej časté:</i> nauzea, zvracanie <i>Zriedkavé:</i> bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka	
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	<i>Menej časté:</i> zvýšené pečeňové enzýmy, abnormálna funkcia pečene <i>Zriedkavé:</i> bilirubinémia	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	<i>Menej časté:</i> vyrážka, pruritus	<i>Menej časté:</i> vyrážka, pruritus
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	<i>Menej časté:</i> edém, periférny edém, horúčka, presakovanie z rany <i>Zriedkavé:</i> bolesť na hrudníku, únava, návaly horúčavy, bolesť nôh, genitálny edém, sčervenanie tváre, synkopa	<i>Menej časté:</i> bolesť na hrudníku

V ďalších štúdiách alebo z postmarketingových skúseností boli hlásené zriedkavé prípady intrakraniálneho / intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krvácanými komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.

ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (ATIII). Selektívnym naviazaním na ATIII, fondaparín potenciuje (asi 300 krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú ATIII. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávke 2,5 mg fondaparín neovplyvňuje výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT) / medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu.

Fondaparín nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou.

Klinické štúdie

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolnej končatiny s liečbou až do 9 dní

Klinický program fondaparínu bol naplánovaný tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v prevencii venózných tromboembolických príhod (VTE), to znamená proximálnu a distálnu hlbokú žilovú trombózu (HŽT) a pľúchnu embolizáciu (PE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín ako je bedrová zlomenina, závažné operácie kolena alebo náhradu bedrového kĺbu. Vyše 8 000 pacientov (bedrová zlomenina – 1711, náhrada bedrového kĺbu – 5829, závažná operácia kolena – 1367) bolo sledovaných v kontrolovaných klinických štúdiách II. a III. fázy. Fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne podaný 6-8 hodín pooperačne sa porovnával s enoxaparinom 40 mg jedenkrát denne podanými 12 hodín pred operáciou, alebo 30 mg dvakrát denne podaným 12-24 hodín po operácii.

V spoločnej analýze týchto štúdií bol odporúčaný dávkovací režim fondaparínu spojený so signifikantným poklesom (54 % - 95 % CI, 44 %; 63 %) výskytu HŽT v porovnaní s enoxaparinom až do 11 dňa po operácii bez ohľadu na typ vykonanej operácie. Väčšina sledovaných príhod bola diagnostikovaná plánovanou venografiou a pozostávala väčšinou z distálnej HŽT. Incidencia proximálnej HŽT bola tiež signifikantne znížená. Incidencia symptomatickej VTE, vrátane PE, nebola signifikantne rozdielna medzi liečenými skupinami.

V štúdiách porovnávajúcich enoxaparin 40 mg jedenkrát denne, podaný 12 hodín pred operáciou, sa závažné krvácanie pozorovalo u 2,8 % pacientov liečených odporúčanou dávkou fondaparínu, v porovnaní s 2,6 % pri enoxaparíne.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s liečbou až 24 dní, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii

V randomizovanej, dvojitoslepej klinickej skúške bolo následne po operácii bedrovej zlomeniny liečených 737 pacientov fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne v priebehu 7 +/- 1 dní. Na konci tohto obdobia bolo zrandomizovaných 656 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebo v priebehu ďalších 21 +/- 2 dní. Fondaparín spôsobil významné zníženie celkového výskytu VTE v porovnaní s placebom [3 pacienti (1,4%) oproti 77 pacientom (35%)]. Väčšina (70/80) zaznamenaných VTE príhod boli venograficky zistené nesymptomatické prípady HŽT. Fondaparín taktiež významne znížil výskyt symptomatických VTE (HŽT a/alebo PE) [1 (0,3%) oproti 9 (2,7%) pacientom] vrátane dvoch smrteľných PE hlásených v skupine s placebom. Závažné krvácania, všetky v operačnom poli spolu s nefatálnymi sa pozorovali u 8 pacientov (2,4%) liečených fondaparínom 2,5 mg v porovnaní s 2 (0,6%), ktorým bolo podávané placebo.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstúpili brušnú operáciu rakoviny

V dvojito-zaslepenej klinickej štúdii bolo zrandomizovaných 2927 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo dalteparín 5000 IU jedenkrát denne, s jednou 2500 IU predoperačnou injekciou a prvou 2500 IU pooperačnou injekciou, po dobu 7±2 dní. Hlavnými operačnými poliami boli hrubé črevo/rektum, žalúdok, pečeň, cholecystektómia alebo iné žľazové cesty. Šesťdesiatdeväť percent pacientov podstúpilo operáciu kvôli rakovine. Pacienti, ktorí podstúpili urologickú operáciu (inú ako operáciu obličiek) alebo gynekologickú operáciu, laparoskopickú operáciu alebo operáciu ciev, neboli zaradení do štúdie.

V tejto štúdii bola incidencia celkových VTE 4,6% (47/1027) u fondaparínu, oproti 6,1%: (62/1021) u dalteparínu: zníženie percenta pravdepodobnosti [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Rozdiel vo výskyte celkových VTE medzi liečenými skupinami, ktorý nebol štatisticky významný, bol hlavne dôsledkom zníženia asymptomatickej distálnej DVT. Incidencia symptomatickej DVT bola medzi liečenými skupinami podobná: 6 pacientov (0,4%) v skupine s fondaparínom oproti 5 pacientom (0,3%) v skupine s dalteparínom. Vo veľkej podskupine pacientov, ktorí podstúpili operáciu rakoviny (69% populácie pacientov), bol výskyt VTE 4,7% v skupine s fondaparínom, oproti 7,7% v skupine s dalteparínom.

Závažné krvácanie bolo pozorované u 3,4% pacientov v skupine s fondaparínom a u 2,4% v skupine s dalteparínom.

Prevenca venózných tromboembolických príhod (VTE) u liečených pacientov, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií v dôsledku obmedzenej pohyblivosti počas akútneho ochorenia

V randomizovanej dvojito-zaslepenej klinickej štúdii bolo 839 pacientov liečených fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebom po dobu 6 -14 dní. Táto štúdia zahŕňala liečených pacientov s akútnym ochorením, vo veku ≥ 60 rokov, u ktorých sa vyžadoval pokoj na lôžku najmenej štyri dni a ktorí boli hospitalizovaní pre kongestívne srdcové zlyhanie NYHA triedy III/IV a/ alebo akútne respiračné ochorenie a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie. Fondaparín významne redukoval celkový výskyt VTE v porovnaní s placebom [18 pacientov (5,6%) vs 34 pacientov (10,5%)]. Vyskytla sa hlavne asymptomatická distálna DVT. Fondaparín tiež významne redukoval výskyt posudzovaných fatálnych PE [0 pacientov (0,0%) vs 5 pacientov (1,2%)]. Závažné krvácanie bolo pozorované u 1 pacienta (0,2%) v každej skupine.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100%). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej $C_{\max}$.

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne ustálený stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením $C_{\max}$ a AUC 1,3 krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) ustálený stav farmakokinetických parametrov: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú ustálené plazmatické koncentrácie fondaparínu: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6% až 97,0% pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa významne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže významne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou ATIII, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Metabolizmus

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Exkrécia/Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 – 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov, ktorí podstupujú ortopedické operácie bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší ako u pacientov < 65 rokov.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientami, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov s mierne závažným poškodením obličiek 29 h a 72 h u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9% vzostup na 10 kg).

Poškodenie funkcie pečene - farmakokinetika fondaparínu nebola hodnotená pri poškodení funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu sú štúdie na zvieratách nedostatočné kvôli limitovanej expozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kalibru 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z brómbutylového alebo chlórbutylového elastoméru.

Quixidar sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek so žltým automatickým zabezpečovacím systémom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním skontrolované zrakom, či sa v nich nenachádzajú tuhé častice alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľa.

Ochranný systém ihly naplnenej injekčnej striekačky Quixidar je vybavený automatickým zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Všetky nepoužívané produkty alebo vzniknutý odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/005-008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002
Datum posledného predĺženia: 21. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg sodnej soli fondaparínu.

Pomocná látka: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie dolných končatín ako je operácia bedrovej zlomeniny, závažné operácie kolena alebo náhrada bedrového kĺbu.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstupujú brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstupujú brušnú operáciu rakoviny (pozri časť 5.1).

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u liečených pacientov, u ktorých je vysoké riziko VTE a ktorí sú imobilizovaní v dôsledku akútneho ochorenia, akým je srdcová nedostatočnosť a/alebo akútne poruchy dýchacej sústavy a/alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie.

Liečba nestabilnej angíny alebo infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (UA/NSTEMI) u pacientov, u ktorých nie je indikovaná urgentná (< 120 min) invazívna liečba (PCI) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Liečba infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) u pacientov, ktorí sú liečení trombolitikami alebo ktorí spočiatku nemajú dostať žiadnu inú formu reperfúzneho liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti, ktorí podstupujú závažné ortopedické alebo brušné operácie

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne subkutánne podaná postoperačne.

Počiatková dávka musí byť aplikovaná 6 hodín po ukončení operácie, za predpokladu, že bola dosiahnutá hemostáza.

Liečba musí pokračovať do vymiznutia rizika venózneho trombo-embolizmu, zvyčajne až dovtedy, kým nie je pacient ambulantný, minimálne 5 až 9 dní po operácii. Na základe skúseností sa zistilo, že u pacientov po operácii bedrovej zlomeniny pretrváva riziko VTE aj viac ako 9 dní po operácii. U týchto pacientov sa musí zvážiť predĺžená profylaxia fondaparínom počas ďalších 24 dní (pozri časť 5.1).

Liečení pacienti, ktorí majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií na základe individuálneho posúdenia rizika

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Dĺžka liečby 6-14 dní bola klinicky študovaná u liečených pacientov (pozri časť 5.1).

Liečba nestabilnej angíny pectoris/infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (UA/NSTEMI)

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne podaná subkutánnou injekciou. Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy a má pokračovať maximálne 8 dní alebo do prepustenia pacienta z nemocnice, ak k nemu dôjde skôr.

Ak má pacient podstúpiť perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI), počas PCI sa má v súlade s miestnou praxou podávať nefrakcionovaný heparín (UFH), pričom do úvahy sa má vziať pacientovo potenciálne riziko krvácania, vrátane času od poslednej dávky fondaparínu (pozri časť 4.4).

Načasovanie opätovného začatia liečby subkutánnym fondaparínom po odstránení závažného sa má zakladať na klinickom úsudku. V pivotnej klinickej štúdii zameranej na UA/NSTEMI sa liečba fondaparínom opätovne začala najskôr po 2 hodinách po odstránení závažného.

Liečba infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI)

Odporúčaná dávka fondaparínu je 2,5 mg jedenkrát denne. Prvá dávka fondaparínu sa podá intravenózne a následné dávky sa podávajú subkutánnou injekciou. Liečba sa má začať čo najskôr po stanovení diagnózy a má pokračovať maximálne 8 dní alebo do prepustenia pacienta z nemocnice, ak k nemu dôjde skôr.

Ak má pacient podstúpiť koronárnu angioplastiku (inú než primárnu PCI), má sa v súlade s miestnou praxou podávať nefrakcionovaný heparín (UFH), pričom do úvahy sa má vziať pacientovo potenciálne riziko krvácania, vrátane času od poslednej dávky fondaparínu (pozri časť 4.4). Načasovanie opätovného začatia liečby subkutánnym fondaparínom po odstránení závažného sa má zakladať na klinickom úsudku. V pivotnej klinickej štúdii zameranej na STEMI sa liečba fondaparínom opätovne začala najskôr po 3 hodinách po odstránení závažného.

U pacientov so STEMI alebo UA/NSTEMI, ktorí majú podstúpiť koronárny arteriálny bypass (CABG) sa fondaparín vždy, keď je to možné, nemá podávať počas 24 hodín pred operáciou a môže sa opätovne začať podávať po 48 po operácii.

Špeciálne skupiny pacientov

Prevenčia VTE po operácii

U pacientov, ktorí podstupujú operácie, sa dôsledné dodržiavanie času podania fondaparínu vyžaduje u pacientov ≥ 75 rokov a/alebo s telesnou hmotnosťou < 50 kg a/alebo s poškodením funkcie obličiek s klírensom kreatinínu 20 až 50 ml/min.

Počiatočná dávka fondaparínu nemá byť podaná skôr ako do 6 hodín po ukončení operácie. Injekcia nesmie byť podaná ak nebola stanovená hemostáza (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek

- Profylaxia VTE - fondaparín nesmie byť podávaný pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 20 do 50 ml/min má byť dávka znížená na 1,5 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebné zníženie dávky.
- *Liečba UA/NSTEMI a STEMI* - fondaparín sa nesmie používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min (pozri časť 4.3). U pacientov s klírensom kreatinínu > 20 ml/min nie je potrebná úprava dávkovania.

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

- *Subkutánne podávanie*
Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má strieďať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.
- *Intravenózne podávanie (prvá dávka len u pacientov so STEMI)*
Intravenózne podávanie sa má uskutočniť cez existujúcu intravenóznú linku buď priamo, alebo s použitím minivaku malého objemu (25 alebo 50 ml) s 0,9% fyziologickým roztokom. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Intravenózna hadička má byť po podaní injekcie dôkladne prepláchnutá fyziologickým roztokom, aby sa zabezpečilo podanie celého množstva lieku. Ak sa na podanie použije minivak, infúzia sa má podávať počas 1 až 2 minút.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok;
- klinicky významné aktívne krvácanie;
- akútna bakteriálna endokarditída;
- ťažké poškodenie funkcie obličiek definované klírensom kreatinínu < 20 ml/min

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín sa nesmie aplikovať intramuskulárne.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Pri prevencii VTE s fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). V prípade potreby, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Pri liečbe UA/NSTEMI a STEMI sa fondaparín musí používať opatrne u pacientov, ktorí sú súbežne liečení inými látkami, ktoré zvyšujú riziko hemorágií (ako sú inhibítory GPIIb/IIIa alebo trombolytiká).

PCI a riziko tvorby trombu pri zavádzaní katétra

U pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PCI sa použitie fondaparínu pred a počas PCI neodporúča. Podobne u pacientov s UA/NSTEMI so život ohrozujúcimi stavmi, ktorí potrebujú urgentnú revaskularizáciu, sa použitie fondaparínu pred a počas PCI neodporúča. Jedná sa o pacientov s refraktérnou alebo recidivujúcou angínou pectoris spojenou s dynamickou odchýlkou ST segmentu, so srdcovým zlyhaním, život ohrozujúcimi arytmiami alebo hemodynamickou nestabilitou.

U pacientov s UA/NSTEMI a u pacientov so STEMI podstupujúcich koronárnu angioplastiku (inú než primárnu PCI) sa použitie fondaparínu ako jediného antikoagulancia počas PCI neodporúča, a preto sa má v súlade s miestnou praxou používať UFH (pozri časť 4.2).

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní UFH počas koronárnej angioplastiky (inej než primárnej PCI) u pacientov liečených fondaparínom (pozri časť 5.1). U pacientov, ktorí podstúpili koronárnu angioplastiku (inú než primárnu PCI) po 6-24 hodinách po poslednej dávke fondaparínu, bol medián dávky UFH 8000 IU a incidencia závažného krvácania bola 2% (2/98). U pacientov, ktorí podstúpili koronárnu angioplastiku (inú než primárnu PCI) po < 6 hodinách po poslednej dávke fondaparínu, bol medián dávky UFH 5000 IU a incidencia závažného krvácania bola 4,1% (2/49).

V klinických štúdiách sa preukázalo nízke, ale zvýšené riziko tvorby trombu pri zavádzaní katétra u pacientov liečených fondaparínom na antikoaguláciu počas PCI v porovnaní s kontrolnou skupinou. Incidencia pri koronárnej angioplastike (inej než primárnej PCI) u UA/NSTEMI bola 1,0% oproti 0,3% (fondaparín oproti enoxaparínu) a pri primárnej PCI u STEMI bola 1,2% oproti 0% (fondaparín oproti kontrolnej látke).

Spinálna / Epidurálna anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie, epidurálne alebo spinálne hematómy, ktoré môžu spôsobiť dlhodobú alebo trvalú paralýzu, sa nemôžu vylúčiť pri súčasnom podávaní fondaparínu a spinálnej/epidurálnej anestézie, alebo spinálnej punkcie. Riziko týchto zriedkavých príhod môže byť vyššie pri pooperačnom použití trvalých epidurálnych katétrov alebo pri súčasnom užívaní iných liekov vplyvujúcich na hemostázu.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg majú vyššie riziko krvácania. Eliminácia fondaparínu klesá s hmotnosťou. U týchto pacientov sa musí fondaparín používať opatrne (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami.

- *Profylaxia VTE* - Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min majú vyššie riziko krvácania a VTE a musia byť liečení opatrne (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické údaje od pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min.
- *Liečba UA/NSTEMI a STEMI* - Pri liečbe UA/NSTEMI a STEMI sú k dispozícii obmedzené klinické údaje o používaní fondaparínu 2,5 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 20 až 30 ml/min. Z tohto dôvodu má lekár určiť, či prínos liečby prevažuje nad rizikom (pozri časti 4.2 a 4.3).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Úprava dávky fondaparínu nie je potrebná. Fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou kvôli zvýšenému riziku krvácania spôsobeného nedostatkom koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom indukovanou trombocytopéniou

Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a ani nereaguje krížovo so sérom od pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola formálne študovaná u pacientov s HIT typu II.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá (warfarín), inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Dávka fondaparínu (10 mg) v štúdiách interakcií bola vyššia ako odporúčaná dávka pre uvedené indikácie. Fondaparín neovplyvňoval ani INR aktivitu warfarínu, ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxinu v ustálenom stave.

Následná liečba ďalšími antikoagulačnými liekmi

Pri následnej liečbe heparínom alebo LMWH by vo všeobecnosti mala byť prvá injekcia podaná jeden deň po poslednej injekcii fondaparínu.

Ak je potrebná následná liečba antagonistami vitamínu K, potom má pokračovať liečba fondaparínom dovtedy, pokiaľ sa nedosiahne cieľová hodnota INR.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fondaparínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpísať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či sa fondaparín vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fondaparínu 2,5 mg sa hodnotila:

- na 3 595 pacientoch, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín s liečbou až do 9 dní,
- na 327 pacientoch, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s trojtýždňovou liečbou, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii,
- na 1407 pacientoch, ktorí podstúpili brušnú operáciu s liečbou až do 9 dní
- na 425 liečených pacientov, ktorí majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií liečených do 14 dní
- na 10 057 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu UA alebo NSTEMI AKS
- na 6036 pacientoch, ktorí podstúpili liečbu STEMI AKS.

Pri prevencii VTE sú nežiaduce reakcie hlásené riešiteľom ako aspoň pravdepodobne spojené s fondaparínom uvedené v rámci každej skupiny frekvencií (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; veľmi zriedkavé $\leq 1/10\,000$) a tried orgánových systémov v poradí podľa klesajúcej závažnosti; tieto nežiaduce reakcie majú byť interpretované v chirurgickom a liečebnom kontexte.

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky u pacientov, ktorí podstupujú závažné ortopedické operácie dolných končatín a/alebo brušné operácie	Nežiaduce účinky u liečených pacientov
<i>Infekcie a nákazy</i>	<i>Zriedkavé:</i> pooperačná infekcia rany	
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	<i>Časté:</i> pooperačné krvácanie, anémia <i>Menej časté:</i> krvácanie (epistaxa, gastrointestinálne, hemoptýza, hematúria, hematóm) trombocytopénia, purpura, trombocytémia, abnormálny počet krvných doštičiek, porucha koagulácie	<i>Časté:</i> krvácanie (hematómy, hematúria, hemoptýza, krvácanie z ďasien) <i>Menej časté:</i> anémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	<i>Zriedkavé:</i> alergická reakcia	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	<i>Zriedkavé:</i> hypokalémia	
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Zriedkavé:</i> úzkosť, somnolencia, vertigo, závrat, bolesť hlavy, zmätenosť	
<i>Cievne poruchy</i>	<i>Zriedkavé:</i> hypotenzia	
<i>Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	<i>Zriedkavé:</i> dyspnoe, kašeľ	<i>Menej časté:</i> dyspnoe
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	<i>Menej časté:</i> nauzea, zvracanie <i>Zriedkavé:</i> bolesť brucha, dyspepsia, gastritída, zápcha, hnačka	
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	<i>Menej časté:</i> zvýšené pečeňové enzýmy, abnormálna funkcia pečene <i>Zriedkavé:</i> bilirubinémia	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	<i>Menej časté:</i> vyrážka, pruritus	<i>Menej časté:</i> vyrážka, pruritus
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	<i>Menej časté:</i> edém, periférny edém, horúčka, presakovanie z rany <i>Zriedkavé:</i> bolesť na hrudníku, únava, návaly horúčavy, bolesť nôh, genitálny edém, sčervenanie tváre, synkopa	<i>Menej časté:</i> bolesť na hrudníku

V ďalších štúdiách alebo z postmarketingových skúseností boli hlásené zriedkavé prípady intrakraniálneho / intracerebrálneho a retroperitoneálneho krvácania.

Profil nežiaducich udalostí hlásený v programe AKS sa zhoduje s nežiaducimi reakciami na liek zistenými pri profylaxii VTE.

Krvácanie bolo často hlásenou udalosťou u pacientov s UA/NSTEMI a u pacientov so STEMI. Incidencia posudzovaného závažného krvácania bola 2,1% (fondaparín) oproti 4,1% (enoxaparín) do a vrátane 9. dňa v štúdii III. fázy zameranej na UA/NSTEMI a incidencia posudzovaných závažných hemorágií podľa modifikovaných kritérií TIMI bola 1,1% (fondaparín) oproti 1,4% (kontrolná látka [UFH/placebo]) do a vrátane 9. dňa v štúdii III. fázy zameranej na STEMI.

V štúdii III. fázy zameranej na UA/NSTEMI boli najčastejšie hlásené nekrvácavé nežiaduce udalosti (hlásené u aspoň 1% jedincov liečených fondaparínom) bolesť hlavy, bolesť na hrudníku a fibrilácia predsiení.

V štúdii III. fázy u pacientov so STEMI boli najčastejšie hlásené nekrvácavé udalosti (hlásené u aspoň 1% jedincov liečených fondaparínom) fibrilácia predsiení, pyrexia, bolesť na hrudníku, bolesť hlavy, komorová tachykardia, dávenie a hypotenzia.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krvácavými komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (ATIII). Selektívnym naviazaním na ATIII, fondaparín potencie (asi 300 krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú ATIII. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávke 2,5 mg fondaparín neovplyvňuje výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT) / medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu.

Fondaparín nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolnej končatiny s liečbou až do 9 dní

Klinický program fondaparínu bol naplánovaný tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v prevencii venózných tromboembolických príhod (VTE), to znamená proximálnu a distálnu hlbokú žilovú trombózu (HŽT) a pľúcnu embolizáciu (PE) u pacientov, ktorí podstúpili závažnú ortopedickú operáciu dolných končatín ako je bedrová zlomenina, závažné operácie kolena alebo náhradu bedrového kĺbu. Vyše 8 000 pacientov (bedrová zlomenina – 1711, náhrada bedrového kĺbu – 5829, závažná operácia kolena – 1367) bolo sledovaných v kontrolovaných klinických štúdiách II. a III. fázy. Fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne podaný 6-8 hodín pooperačne sa porovnával s enoxaparínom 40 mg jedenkrát denne podanými 12 hodín pred operáciou, alebo 30 mg dvakrát denne podaným 12-24 hodín po operácii.

V spoločnej analýze týchto štúdií bol odporúčaný dávkovací režim fondaparínu spojený so signifikantným poklesom (54 % - 95 % CI, 44 %; 63 %) výskytu HŽT v porovnaní s enoxaparínom až do 11 dňa po operácii bez ohľadu na typ vykonanej operácie. Väčšina sledovaných príhod bola diagnostikovaná plánovanou venografiou a pozostávala väčšinou z distálnej HŽT. Incidencia proximálnej HŽT bola tiež signifikantne znížená. Incidencia symptomatickej VTE, vrátane PE, nebola signifikantne rozdielna medzi liečenými skupinami.

V štúdiách porovnávajúcich enoxaparín 40 mg jedenkrát denne, podaný 12 hodín pred operáciou, sa závažné krvácanie pozorovalo u 2,8 % pacientov liečených odporúčanou dávkou fondaparínu, v porovnaní s 2,6 % pri enoxaparíne.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili operáciu bedrovej zlomeniny s liečbou až 24 dní, ktorá nasledovala po iniciálnej jednotýždňovej profylaxii

V randomizovanej, dvojitoslepej klinickej skúške bolo následne po operácii bedrovej zlomeniny liečených 737 pacientov fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne v priebehu 7 +/- 1 dní. Na konci tohto obdobia bolo zrandomizovaných 656 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebo v priebehu ďalších 21 +/- 2 dní. Fondaparín spôsobil signifikantné zníženie celkového výskytu VTE v porovnaní s placebom [3 pacienti (1,4%) oproti 77 pacientom (35%)]. Väčšina (70/80) zaznamenaných VTE príhod boli venograficky zistené nesymptomatické prípady HŽT. Fondaparín taktiež signifikantne znížil výskyt symptomatických VTE (HŽT a/alebo PE) [1 (0,3%) oproti 9 (2,7%) pacientom] vrátane dvoch smrteľných PE hlásených v skupine s placebom. Závažné krvácania, všetky v operačnom poli spolu s nefatálnymi sa pozorovali u 8 pacientov (2,4%) liečených fondaparínom 2,5 mg v porovnaní s 2 (0,6%), ktorým bolo podávané placebo.

Prevenia venózných tromboembolických príhod (VTE) u pacientov, ktorí podstúpili brušnú operáciu, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií, ako sú pacienti, ktorí podstúpili brušnú operáciu rakoviny

V dvojito-zaslepenej klinickej štúdii bolo zrandomizovaných 2927 pacientov, ktorí užívali fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne alebo dalteparín 5000 IU jedenkrát denne, s jednou 2500 IU predoperačnou injekciou a prvou 2500 IU pooperačnou injekciou, po dobu 7±2 dní. Hlavnými operačnými poliami boli hrubé črevo/rektum, žalúdok, pečeň, cholecystektómia alebo iné žľozové cesty. Šesťdesiatdeväť percent pacientov podstúpilo operáciu kvôli rakovine. Pacienti, ktorí podstúpili urologickú operáciu (inú ako operáciu obličiek) alebo gynekologickú operáciu, laparoskopickú operáciu alebo operáciu ciev, neboli zaradení do štúdie.

V tejto štúdii bola incidencia celkových VTE 4,6% (47/1027) u fondaparínu, oproti 6,1%: (62/1021) u dalteparínu: zníženie percenta pravdepodobnosti [95%CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Rozdiel vo výskyte celkových VTE medzi liečenými skupinami, ktorý nebol štatisticky signifikantný, bol hlavne dôsledkom zníženia asymptomatickej distálnej DVT. Incidencia symptomatickej DVT bola medzi liečenými skupinami podobná: 6 pacientov (0,4%) v skupine s fondaparínom oproti 5 pacientom (0,3%) v skupine s dalteparínom. Vo veľkej podskupine pacientov, ktorí podstúpili operáciu rakoviny

(69% populácie pacientov), bol výskyt VTE 4,7% v skupine s fondaparínom, oproti 7,7% v skupine s dalteparínom.

Závažné krvácanie bolo pozorované u 3,4% pacientov v skupine s fondaparínom a u 2,4% v skupine s dalteparínom.

Prevenencia venózných tromboembolických príhod (VTE) u liečených pacientov, u ktorých je vysoké riziko tromboembolických komplikácií v dôsledku obmedzenej pohyblivosti počas akútneho ochorenia

V randomizovanej dvojito-zaslepenej klinickej štúdii bolo 839 pacientov liečených fondaparínom 2,5 mg jedenkrát denne alebo placebom po dobu 6-14 dní. Táto štúdia zahŕňala liečených pacientov s akútnym ochorením, vo veku ≥ 60 rokov, u ktorých sa vyžadoval pokoj na lôžku najmenej štyri dni a ktorí boli hospitalizovaní pre kongestívne srdcové zlyhanie NYHA triedy III/IV a/ alebo akútne respiračné ochorenie a /alebo akútne infekčné alebo zápalové ochorenie. Fondaparín signifikantne redukoval celkový výskyt VTE v porovnaní s placebom [18 pacientov (5,6%) vs 34 pacientov (10,5%)]. Vyskytla sa hlavne asymptomatická distálna DVT. Fondaparín tiež signifikantne redukoval výskyt posudzovaných fatálnych PE [0 pacientov (0,0%) vs 5 pacientov (1,2%)]. Závažné krvácanie bolo pozorované u 1 pacienta (0,2%) v každej skupine.

Liečba nestabilnej angíny pectoris alebo infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (UA/NSTEMI)

OASIS 5 bola dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia skúmajúca, či fondaparín 2,5 mg subkutánne jedenkrát denne nie je menej účinný ako enoxaparín 1 mg/kg subkutánne dvakrát denne u približne 20 000 pacientov s UA/NSTEMI. Všetci pacienti dostali štandardnú liečbu UA/NSTEMI, pričom 34% pacientov podstúpilo PCI a 9% podstúpilo CABG. Priemerná dĺžka liečby bola 5,5 dní v skupine s fondaparínom a 5,2 dní v skupine enoxaparínom. Pri vykonaní PCI pacienti dostali ako prídavnú liečbu buď intravenózne fondaparín (pacienti na fondaparíne), alebo podľa telesnej hmotnosti upravenú dávku intravenózneho UFH (pacienti na enoxaparíne), a to v závislosti od času podania poslednej subkutánnej dávky a plánovaného použitia inhibítora GP IIb/IIIa. Priemerný vek pacientov bol 67 rokov a približne 60% bolo vo veku aspoň 65 rokov. Približne 40% pacientov malo miernu (klírens kreatinínu ≥ 50 až < 80 ml/min) a 17% pacientov malo stredne závažnú (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 50 ml/min) poruchu funkcie obličiek.

Primárne posudzovaný výsledný ukazovateľ sa skladal z úmrtia, infarktu myokardu (IM) a refraktérnej ischémie (RI) v priebehu 9 dní po randomizácii. Z pacientov v skupine s fondaparínom malo 5,8% udalosť do 9. dňa v porovnaní s 5,7% pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 1,01, 95% CI, 0,90; 1,13, jednostranná p-hodnota pre nie menšiu účinnosť = 0,003).

Do 30. dňa bola incidencia úmrtnosti z akejkoľvek príčiny významne znížená z 3,5% u pacientov liečených enoxaparínom na 2,9% u pacientov liečených fondaparínom (pomer rizika 0,83, 95% CI, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Medzi skupinou s fondaparínom a skupinou s enoxaparínom nebol vplyv na incidenciu IM a RI štatisticky rozdielny.

Do 9. dňa bola incidencia závažného krvácania 2,1% u pacientov liečených fondaparínom a 4,1% u pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 0,52, 95% CI, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Zistenia o účinnosti a výsledky týkajúce sa závažného krvácania boli konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách ako sú starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie obličiek, typ súbežne podávaných inhibítorov agregácie trombocytov (aspirín, tienopyridíny alebo inhibítory GP IIb/IIIa).

V podskupine pacientov liečených fondaparínom alebo enoxaparínom, ktorí podstúpili PCI, došlo v priebehu 9 dní po randomizácii k úmrtiu/IM/RI u 8,8% pacientov liečených fondaparínom a u 8,2% pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 1,08, 95% CI, 0,92;1,27). V tejto podskupine bola incidencia závažného krvácania do 9. dňa 2,2% u pacientov liečených fondaparínom a 5,0% u pacientov liečených enoxaparínom (pomer rizika 0,43, 95% CI, 0,33;0,57).

Liečba infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI)

OASIS 6 bola dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť fondaparínu 2,5 mg jedenkrát denne oproti zvyčajnej liečbe (placebo (47%) alebo UFH (53%)) u približne 12 000 pacientov so STEMI. Všetci pacienti dostali štandardnú liečbu STEMI, vrátane primárnej PCI (31%), trombolýtik (45%) alebo bez reperfúzie (24%). Z pacientov, ktorí boli liečení trombolýtikom, bolo 84% liečených trombolýtikom bez fibrínovej špecificity (predovšetkým streptokinázou). Priemerná dĺžka liečby fondaparínom bola 6,2 dní. Priemerný vek pacientov bol 61 rokov a približne 40% bolo vo veku aspoň 65 rokov. Približne 40% pacientov malo miernu (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 50 ml/min) a 14% pacientov malo stredne závažnú (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 50 ml/min) poruchu funkcie obličiek.

Primárne posudzovaný výsledný ukazovateľ sa skladal z úmrtia a recidivujúceho IM (re-IM) v priebehu 30 dní po randomizácii. Incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa bola významne znížená z 11,1% v kontrolnej skupine na 9,7% v skupine s fondaparínom (pomer rizika 0,86, 95% CI, 0,77;0,96, $p = 0,008$). Vo vopred definovanej vrstve porovnávajúcej fondaparín s placebom (t.j. pacienti liečení trombolýtikami bez fibrínovej špecificity (77,3%), bez reperfúzie (22%), fibrín-špecifickými trombolýtikami (0,3%), primárnou PCI (0,4%)) bola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa významne znížená zo 14,0% u pacientov liečených placebom na 11,3 (pomer rizika 0,80, 95% CI, 0,69;0,93, $p = 0,003$). Vo vopred definovanej vrstve porovnávajúcej fondaparín s UFH (pacienti liečení primárnou PCI (58,5%), fibrín-špecifickými trombolýtikami (13%), trombolýtikami bez fibrínovej špecificity (2,6%) a bez reperfúzie (25,9%)), nebol vplyv fondaparínu a UFH na incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa štatisticky rozdielny: 8,3% (u fondaparínu) oproti 8,7% (u UFH) (pomer rizika 0,94, 95% CI, 0,79;1,11 $p = 0,460$). Avšak v tejto vrstve, v podskupine indikovanej populácie podstupujúcej trombolýzu alebo bez reperfúzie (t.j. pacienti nepodstupujúci primárnu PCI) bola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa významne znížená zo 14,3% u pacientov liečených UFH na 11,5% u pacientov liečených fondaparínom (pomer rizika 0,79, 95% CI, 0,64;0,98, $p = 0,03$).

Incidenca úmrtnosti z akejkoľvek príčiny do 30. dňa bola taktiež významne znížená z 8,9% v kontrolnej skupine na 7,8% v skupine s fondaparínom (pomer rizika 0,87, 95% CI, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Rozdiel v úmrtnosti bol štatisticky významný vo vrstve 1 (placebo ako porovnávací látka), ale nie vo vrstve 2 (UFH ako porovnávací látka). Prínos týkajúci sa úmrtnosti preukázaný u fondaparínu bol zachovaný do konca sledovania, t.j. do 180. dňa.

U pacientov, ktorí boli revaskularizovaní trombolýtikom fondaparín významne znížil incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa z 13,6% v kontrolnej skupine na 10,9% (pomer rizika 0,79, 95% CI, 0,68;0,93, $p = 0,003$). U pacientov, ktorí spočiatku nedostali reperfúziu liečbu, bola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa významne znížená z 15% v kontrolnej skupine na 12,1% v skupine s fondaparínom (pomer rizika 0,79, 95% CI, 0,65;0,97, $p = 0,023$). U pacientov liečených primárnou PCI nebola incidencia úmrtia/re-IM do 30. dňa štatisticky rozdielna medzi dvoma skupinami (6,0% v skupine s fondaparínom oproti 4,8% v kontrolnej skupine; pomer rizika 1,26, 65% CI, 0,96;1,66).

Do 9. dňa došlo k závažným hemorágiám u 1,1% pacientov liečených fondaparínom a u 1,4% pacientov v kontrolnej skupine. U pacientov, ktorým bolo podávané trombolýtikum, došlo k závažným hemorágiám u 1,3% pacientov liečených fondaparínom a u 2,0% pacientov v kontrolnej skupine. U pacientov, ktorí spočiatku nedostali reperfúziu liečbu, bola incidencia závažných hemorágií 1,2% u pacientov liečených fondaparínom oproti 1,5% u pacientov v kontrolnej skupine. U pacientov, ktorí podstúpili primárnu PCI, bola incidencia závažných hemorágií 1,0% u pacientov liečených fondaparínom a 0,4% u pacientov v kontrolnej skupine.

Zistenia o účinnosti a výsledky týkajúce sa závažných hemorágií boli konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách, ako sú starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie obličiek, typ súbežne podávaných inhibítorov agregácie trombocytov (aspirín, tienopyridín).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100%). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná $C_{\max} = 0,34$ mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej $C_{\max}$.

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Subkutánnym dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne ustálený stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením $C_{\max}$ a AUC 1,3 krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) ustálený stav farmakokinetických parametrov: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú ustálené plazmatické koncentrácie fondaparínu: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6% až 97,0% pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa významne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže významne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou ATIII, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Metabolizmus

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Exkrécia/Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 – 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov, ktorí podstupujú ortopedické operácie bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší ako u pacientov < 65 rokov.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientami, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov s mierne závažným poškodením obličiek 29 h a 72 h u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek.

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9% vzostup na 10 kg).

Poškodenie funkcie pečene - farmakokinetika fondaparínu nebola hodnotená pri poškodení funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu sú štúdie na zvieratách nedostatočné kvôli limitovanej expozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Ak sa sodná soľ fondaparínu pridáva do minivaku s 0,9% fyziologickým roztokom, najlepšie je podať infúziu ihneď, ale môže sa uchovávať pri izbovej teplote až 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kalibru 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z brómbutylového alebo chlórbutylového elastoméru.

Quixidar sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek s modrým automatickým zabezpečovacím systémom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka. Intravenózne podávanie sa má uskutočniť cez existujúcu intravenóznú linku buď priamo, alebo s použitím minivaku malého objemu (25 alebo 50 ml) s 0,9% fyziologickým roztokom.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním skontrolované zrakom, či sa v nich nenachádzajú tuhé častičky alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie subkutánnej injekcie samotným pacientom je zahrnutý v písomnej informácii pre používateľa.

Ochranný systém ihly naplnenej injekčnej striekačky Quixidar je vybavený automatickým zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Všetky nepoužité produkty alebo vzniknutý odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/001-004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002
Datum posledného predĺženia: 21. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,4 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná až slabožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej hlbokkej žilovej trombózy (HŽT) a liečba akútnej pľúcnej embólie (PE), okrem hemodynamicky nestabilných pacientov alebo pacientov, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka fondaparínu je 7,5 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 50 , ≤ 100 kg) podaná v subkutánnej injekcii jedenkrát denne. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg je odporúčaná dávka 5 mg. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg je odporúčaná dávka 10 mg.

Liečba by mala trvať najmenej 5 dní a dovtedy, pokiaľ sa nepreukáže dostatočná perorálna antikoagulácia (INR; medzinárodný normalizovaný pomer 2 až 3). Súbežná liečba perorálnymi antikoagulanciami by sa mala začať čo najskôr, obvyčajne v priebehu 72 hodín. Priemerná dĺžka podávania v klinických štúdiách bola 7 dní a klinická skúsenosť z liečby dlhšej ako 10 dní je obmedzená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti - nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov ≥ 75 rokov by mal byť fondaparín používaný opatrne, nakoľko sa funkcia obličiek znižuje s vekom (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov s aj vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min). V tejto podskupine po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.4).

Fondaparín nesmie byť podávaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má strieďať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok;
- klinicky signifikantné aktívne krvácanie;
- akútna bakteriálna endokarditída;
- ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Skúsenosť s liečbou fondaparínom je obmedzená u pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní a nie je žiadna skúsenosť u pacientov vyžadujúcich trombolýzu, embolektómiu alebo zavedenie filtra do dutej žily.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Tak ako iné antikoagulanty, sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí podstúpili nedávnu operáciu (< 3 dni) a mali zaistenú len jednu operačnú hemostázu.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). Počas liečby VTE, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazón, tiklopidín alebo klopidoogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna / Epidurálna anestézia

U pacientov dostávajúcich fondaparín skôr na liečbu VTE ako na profylaxiu, by sa v prípade chirurgických zákrokov nemala použiť spinálna / epidurálna anestézia.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Výskyt krvácajúcich stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE a vo veku <65 rokov, 65-75 a >75 rokov bol 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %.

Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT

bol 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatiaľ čo výskyt u pacientov dostávajúcich odporúčané dávkovanie UFH v liečbe PE bol 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Klinická skúsenosť je obmedzená u pacientov s hmotnosťou < 50 kg. U tejto skupiny pacientov sa fondaparín musí podávať s opatnosťou, v dennej dávke 5 mg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Riziko krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcim sa poškodením funkcie obličiek. Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Výskyt krvávacích stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE s normálnou funkciou obličiek, s miernym poškodením funkcie obličiek, stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a so závažným poškodením funkcie obličiek bol 3,0 % (34/1132), 4,4 %, (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,3 %, (3/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18) a u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie nefrakcionovaného heparínu v liečbe PE bol výskyt 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparín je kontraindikovaný pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min). Dĺžka liečby nesmie prekročiť dobu vyhodnotenú v klinickej štúdii (priemer 7 dní) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov s aj vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min). Fondaparín musí byť podávaný s opatnosťou u týchto pacientov. Po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.2).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Použitie fondaparínu by sa malo opatrne zvážiť, kvôli zvýšenému riziku krvácania v dôsledku deficitu koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom navodenou trombocytopéniou

Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola oficiálne študovaná u pacientov s HIT typu II.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách uskutočnených s fondaparínom sa nepozorovala interakcia perorálnych antikoagulancií (warfarín) s farmakokinetikou fondaparínu; pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií, fondaparín neovplyvňoval sledovanú antikoagulačnú (INR) aktivitu warfarínu.

Inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií fondaparín neovplyvňoval ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v ustálenom stave.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fondaparínu. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpisovať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či fondaparín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila na 2 517 pacientoch, ktorí sa liečili na venózne tromboembolizmus a boli liečení fondaparínom priemerne 7 dní. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli komplikácie z krvácania (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie hlásené riešiteľom ako aspoň pravdepodobne spojené s fondaparínom sú uvedené v rámci každej skupiny frekvencií (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; veľmi zriedkavé $\leq 1/10\,000$) a tried orgánových systémov v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky u pacientov liečených na VTE ¹
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Časté: krvácanie (gastrointestinálne, hematúria, hematómy, epistaxa, hemoptýza, uterovaginálne krvácanie, hemartroza, očné, purpura, modriny) Menej časté: anémia, trombocytopénia Zriedkavé: iné krvácania (hepatálne, retroperitoneálne, intrakraniálne/intracerebrálne), trombocytémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé: alergická reakcia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Zriedkavé: vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Menej časté: bolesť hlavy Zriedkavé: závrat
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	Menej časté: nauzea, zvracanie
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	Menej časté: abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Zriedkavé: erytematózna vyrážka
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté: bolesť, edém Zriedkavé: reakcia v mieste vpichu

(1) izolované NÚ sa nebrali do úvahy, okrem tých, ktoré boli medicínsky závažné.

(2) Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krvácajúcimi komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (antitrombín). Selektívnym naviazaním na antitrombín, fondaparín potenciuje (asi 300 krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú antitrombínom. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávkach používaných pri liečbe fondaparín neovplyvňuje, v klinicky významnom rozsahu, výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT) / medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť mierne zmeny v aPTT. Pri dávke 10 mg používanej v interakčných štúdiách, fondaparín neovplyvnil signifikantne antikoagulačnú aktivitu (INR) warfarínu.

Fondaparín nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou.

Klinické štúdie

Klinický program fondaparínu na liečbu venózneho tromboembolizmu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v liečbe hlbokjej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy II. a III bolo sledovaných vyše 4 874 pacientov.

Liečba hlbokjej žilovej trombózy

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej klinickej štúdii u pacientov s potvrdenou diagnózou akútnej symptomatickej HŽT sa porovnával fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne so sodnou soľou enoxaparínu 1 mg/kg s.c. podávanou dvakrát denne. Spolu bolo liečených 2 192 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 26 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo sa 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 – 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených symptomatických rekurentných nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97 dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti enoxaparínu (hodnotenie VTE 3,9% a 4,1%).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,1% pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,2% pacientov s enoxaparínom.

Liečba pľúcnej embólie

Randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola uskutočnená u pacientov s akútnou symptomatickou PE. Diagnóza bola potvrdená objektívnymi testami (snímka pľúc, pľúcna angiografia alebo špirálová CT snímka). Pacienti ktorí vyžadovali trombolýzu alebo embolektómiu alebo filter do dutej žily boli vylúčení. Randomizovaní pacienti mohli byť predliečení s UFH počas skríningovej fázy, ale pacienti liečení viac ako 24 hodín terapeutickou dávkou antikoagulancia alebo s nekontrolovanou hypertenziou boli vylúčení. Fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne sa porovnával s nefrakcionovaným heparínom podávaným i.v. ako bolus (5000 IU) s následnou kontinuálnou i.v. infúziou prispôbenou tak, aby sa udržal 1,5 – 2,5 násobok kontrolnej hodnoty aPTT. Spolu bolo liečených 2 184 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 22 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 – 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených rekurentných symptomatických nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97 dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti nefrakcionovanému heparínu (hodnotenie VTE 3,8 % a 5,0%).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,3% pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,1% pacientov s nefrakcionovaným heparínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparínu je odvodená od plazmatických koncentrácií fondaparínu kvantifikovaných cez anti faktor Xa aktivitu. Iba fondaparín môže byť použitý na kalibráciu anti-Xa merania(medzinárodný štandard heparínu alebo LMWH nie je vhodný pre toto použitie). Ako výsledok je koncentrácia fondaparínu vyjadrená v miligramoch (mg).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100%). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná C_{max} = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej C_{max} .

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne ustálený stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením C_{max} a AUC 1,3 krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) ustálený stav farmakokinetických parametrov: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) a C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú ustálené plazmatické koncentrácie fondaparínu: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

V liečbe HŽT a PE, pacientom, ktorí dostávajú fondaparín 5 mg (telesná hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (telesná hmotnosť 50 – 100 kg vrátane) a 10 mg (telesná hmotnosť > 100 kg) jedenkrát denne, poskytujú pre všetky hmotnostné kategórie podobnú expozíciu dávky upravené podľa telesnej hmotnosti. Odhady priemerných (CV%) ustálených farmakokinetických parametrov fondaparínu u pacientov s VTE, ktorí dostávajú predpísané dávkovanie fondaparínu jedenkrát denne sú: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) a C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Pridružené 5. a 95. percentily sú 0,97 a 1,92 pre C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pre C_{min} (mg/l).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6% až

97,0% pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou antitrombínu, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Metabolizmus

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Exkrécia/Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 – 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov podstupujúcich ortopedickú operáciu a užívajúcich fondaparín 2,5 mg raz denne, bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší ako u pacientov < 65 rokov. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe u pacientov s HŽT a PE.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi ortopedickú operáciu a užívajúcimi fondaparín 2,5 mg raz denne, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov s mierne závažným poškodením obličiek 29 h a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek 72 h. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe pacientov s HŽT a PE.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9% vzostup na 10 kg).

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Poškodenie funkcie pečene - farmakokinetika fondaparínu nebola hodnotená pri poškodení funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Opakované dávky a štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne

osobitné riziko, ale neposkytli adekvátnu dokumentáciu miery bezpečnosti kvôli limitovanej expozícii na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kaliber 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z chlórbutylového elastoméru.

Quixidar 5 mg/0,4 ml sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek s oranžovým automatickým zabezpečovacím systémom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či sa v nich nenachádzajú tuhé častičky alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľov.

Naplnená injekčná striekačka Quixidaru je vybavená automatickým ochranným systémom ihly, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Všetky nepoužité produkty alebo vzniknutý odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami. Tento liek je len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia: 21. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 7,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,6 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná až slabožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej hlbokej žilovej trombózy (HŽT) a liečba akútnej pľúcnej embólie (PE), okrem hemodynamicky nestabilných pacientov alebo pacientov, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka fondaparínu je 7,5 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 50 , ≤ 100 kg) podaná v subkutánnej injekcii jedenkrát denne. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg je odporúčaná dávka 5 mg. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg je odporúčaná dávka 10 mg.

Liečba by mala trvať najmenej 5 dní a dovtedy, pokiaľ sa nepreukáže dostatočná perorálna antikoagulácia (INR; medzinárodný normalizovaný pomer 2 až 3). Súbežná liečba perorálnymi antikoagulanciami by sa mala začať čo najskôr, obvyčajne v priebehu 72 hodín. Priemerná dĺžka podávania v klinických štúdiách bola 7 dní a klinická skúsenosť z liečby dlhšej ako 10 dní je obmedzená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti - nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov ≥ 75 rokov by mal byť fondaparín používaný opatrne, nakoľko sa funkcia obličiek znižuje s vekom (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov s aj vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min). V tejto podskupine po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.4).

Fondaparín nesmie byť podávaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má strieďať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok;
- klinicky signifikantné aktívne krvácanie;
- akútna bakteriálna endokarditída;
- ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Skúsenosť s liečbou fondaparínom je obmedzená u pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní a nie je žiadna skúsenosť u pacientov vyžadujúcich trombolýzu, embolektómiu alebo zavedenie filtra do dutej žily.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Tak ako iné antikoagulanty, sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí podstúpili nedávnu operáciu (< 3 dni) a mali zaistenú len jednu operačnú hemostázu.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). Počas liečby VTE, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazón, tiklopidín alebo klopidogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna / Epidurálna anestézia

U pacientov dostávajúcich fondaparín skôr na liečbu VTE ako na profylaxiu, by sa v prípade chirurgických zákrokov nemala použiť spinálna / epidurálna anestézia.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Výskyt krvácajúcich stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE a vo veku <65 rokov, 65-75 a >75 rokov bol 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %.

Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT

bol 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatiaľ čo výskyt u pacientov dostávajúcich odporúčané dávkovanie UFH v liečbe PE bol 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Klinická skúsenosť je obmedzená u pacientov s hmotnosťou < 50 kg. U tejto skupiny pacientov sa fondaparín musí podávať s opatnosťou, v dennej dávke 5 mg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Riziko krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcim sa poškodením funkcie obličiek. Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Výskyt krvavých stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE s normálnou funkciou obličiek, s miernym poškodením funkcie obličiek, stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a so závažným poškodením funkcie obličiek bol 3,0 % (34/1132), 4,4 %, (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,3 %, (3/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18) a u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie nefrakcionovaného heparínu v liečbe PE bol výskyt 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparín je kontraindikovaný pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min). Dĺžka liečby nesmie prekročiť dobu vyhodnotenú v klinickej štúdii (priemer 7 dní) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov s aj vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min). Fondaparín musí byť podávaný s opatnosťou u týchto pacientov. Po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.2).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Použitie fondaparínu by sa malo opatrne zvážiť, kvôli zvýšenému riziku krvácania v dôsledku deficitu koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom navodenou trombocytopéniou

Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola oficiálne študovaná u pacientov s HIT typu II.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách uskutočnených s fondaparínom sa nepozorovala interakcia perorálnych antikoagulancií (warfarín) s farmakokinetikou fondaparínu; pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií, fondaparín neovplyvňoval sledovanú antikoagulačnú (INR) aktivitu warfarínu.

Inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií fondaparín neovplyvňoval ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v ustálenom stave.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fondaparínu. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpisovať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či fondaparín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila na 2 517 pacientoch, ktorí sa liečili na venózne tromboembolizmus a boli liečení fondaparínom priemerne 7 dní. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli komplikácie z krvácania (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie hlásené riešiteľom ako aspoň pravdepodobne spojené s fondaparínom sú uvedené v rámci každej skupiny frekvencií (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; veľmi zriedkavé $\leq 1/10\,000$) a tried orgánových systémov v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky u pacientov liečených na VTE ¹
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Časté: krvácanie (gastrointestinálne, hematúria, hematómy, epistaxa, hemoptýza, uterovaginálne krvácanie, hemartroza, očné, purpura, modriny) Menej časté: anémia, trombocytopénia Zriedkavé: iné krvácania (hepatálne, retroperitoneálne, intrakraniálne/intracerebrálne), trombocytémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé: alergická reakcia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Zriedkavé: vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Menej časté: bolesť hlavy Zriedkavé: závrat
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	Menej časté: nauzea, zvracanie
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	Menej časté: abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Zriedkavé: erytematózna vyrážka
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté: bolesť, edém Zriedkavé: reakcia v mieste vpichu

(1) izolované NÚ sa nebrali do úvahy, okrem tých, ktoré boli medicínsky závažné.

(2) Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krvácajúcimi komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (antitrombín). Selektívnym naviazaním na antitrombín, fondaparín potenciuje (asi 300 krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú antitrombínom. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávkach používaných pri liečbe fondaparín neovplyvňuje, v klinicky významnom rozsahu, výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT) / medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť mierne zmeny v aPTT. Pri dávke 10 mg používanej v interakčných štúdiách, fondaparín neovplyvnil signifikantne antikoagulačnú aktivitu (INR) warfarínu.

Fondaparín nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou.

Klinické štúdie

Klinický program fondaparínu na liečbu venózneho tromboembolizmu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v liečbe hlbokjej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy II. a III bolo sledovaných vyše 4 874 pacientov.

Liečba hlbokjej žilovej trombózy

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej klinickej štúdii u pacientov s potvrdenou diagnózou akútnej symptomatickej HŽT sa porovnával fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne so sodnou soľou enoxaparínu 1 mg/kg s.c. podávanou dvakrát denne. Spolu bolo liečených 2 192 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 26 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo sa 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 – 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených symptomatických rekurentných nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97 dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti enoxaparínu (hodnotenie VTE 3,9% a 4,1%).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,1% pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,2% pacientov s enoxaparínom.

Liečba pľúcnej embólie

Randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola uskutočnená u pacientov s akútnou symptomatickou PE. Diagnóza bola potvrdená objektívnymi testami (snímka pľúc, pľúcna angiografia alebo špirálová CT snímka). Pacienti ktorí vyžadovali trombolýzu alebo embolektómiu alebo filter do dutej žily boli vylúčení. Randomizovaní pacienti mohli byť predliečení s UFH počas skríningovej fázy, ale pacienti liečení viac ako 24 hodín terapeutickou dávkou antikoagulancia alebo s nekontrolovanou hypertenziou boli vylúčení. Fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne sa porovnával s nefrakcionovaným heparínom podávaným i.v. ako bolus (5000 IU) s následnou kontinuálnou i.v. infúziou prispôbenou tak, aby sa udržal 1,5 – 2,5 násobok kontrolnej hodnoty aPTT. Spolu bolo liečených 2 184 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 22 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 – 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených rekurentných symptomatických nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97 dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti nefrakcionovanému heparínu (hodnotenie VTE 3,8 % a 5,0%).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,3% pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,1% pacientov s nefrakcionovaným heparínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparínu je odvodená od plazmatických koncentrácií fondaparínu kvantifikovaných cez anti faktor Xa aktivitu. Iba fondaparín môže byť použitý na kalibráciu anti-Xa merania(medzinárodný štandard heparínu alebo LMWH nie je vhodný pre toto použitie). Ako výsledok je koncentrácia fondaparínu vyjadrená v miligramoch (mg).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100%). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej $C_{\max}$.

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne ustálený stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením $C_{\max}$ a AUC 1,3 krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) ustálený stav farmakokinetických parametrov: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31%), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú ustálené plazmatické koncentrácie fondaparínu: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32%), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58%).

V liečbe HŽT a PE, pacientom, ktorí dostávajú fondaparín 5 mg (telesná hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (telesná hmotnosť 50 – 100 kg vrátane) a 10 mg (telesná hmotnosť > 100 kg) jedenkrát denne, poskytujú pre všetky hmotnostné kategórie podobnú expozíciu dávky upravené podľa telesnej hmotnosti. Odhady priemerných (CV%) ustálených farmakokinetických parametrov fondaparínu u pacientov s VTE, ktorí dostávajú predpísané dávkovanie fondaparínu jedenkrát denne sú: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23%), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8%) a $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45%). Pridružené 5. a 95. percentily sú 0,97 a 1,92 pre $C_{\max}$ (mg/l) a 0,24 a 0,95 pre $C_{\min}$ (mg/l).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6% až

97,0% pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou antitrombínu, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Metabolizmus

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Exkrécia/Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 – 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov podstupujúcich ortopedickú operáciu a užívajúcich fondaparín 2,5 mg raz denne, bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší ako u pacientov < 65 rokov. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe u pacientov s HŽT a PE.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi ortopedickú operáciu a užívajúcimi fondaparín 2,5 mg raz denne, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov s mierne závažným poškodením obličiek 29 h a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek 72 h. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe pacientov s HŽT a PE.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9% vzostup na 10 kg).

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Poškodenie funkcie pečene - farmakokinetika fondaparínu nebola hodnotená pri poškodení funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Opakované dávky a štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne

osobitné riziko, ale neposkytli adekvátnu dokumentáciu miery bezpečnosti kvôli limitovanej expozícii na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kaliber 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z chlórbutylového elastoméru.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek s oranžovým automatickým zabezpečovacím systémom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či sa v nich nenachádzajú tuhé častičky alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľov.

Naplnená injekčná striekačka Quixidaru je vybavená automatickým ochranným systémom ihly, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Všetky nepoužité produkty alebo vzniknutý odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami. Tento liek je len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia: 21. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekčný roztok, naplnená injekčná striekačka.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mg sodnej soli fondaparínu v 0,8 ml injekčného roztoku.

Pomocná látka: Obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná až slabožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej hlbokkej žilovej trombózy (HŽT) a liečba akútnej pľúcnej embólie (PE), okrem hemodynamicky nestabilných pacientov alebo pacientov, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná dávka fondaparínu je 7,5 mg (pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 50 , ≤ 100 kg) podaná v subkutánnej injekcii jedenkrát denne. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg je odporúčaná dávka 5 mg. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg je odporúčaná dávka 10 mg.

Liečba by mala trvať najmenej 5 dní a dovedy, pokiaľ sa nepreukáže dostatočná perorálna antikoagulácia (INR; medzinárodný normalizovaný pomer 2 až 3). Súbežná liečba perorálnymi antikoagulanciami by sa mala začať čo najskôr, obvyčajne v priebehu 72 hodín. Priemerná dĺžka podávania v klinických štúdiách bola 7 dní a klinická skúsenosť z liečby dlhšej ako 10 dní je obmedzená.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti - nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov ≥ 75 rokov by mal byť fondaparín používaný opatrne, nakoľko sa funkcia obličiek znižuje s vekom (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek - fondaparín sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov s aj vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min). V tejto podskupine po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.4).

Fondaparín nesmie byť podávaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene - úprava dávky nie je potrebná. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene musí byť fondaparín používaný opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia - fondaparín sa neodporúča používať u detí mladších ako 17 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Fondaparín je podávaný ležiacemu pacientovi hlbokou subkutánnou injekciou. Miesto podania sa má strieďať z ľavej a pravej anterolaterálnej a ľavej a pravej posterolaterálnej brušnej steny. Vzduchovú bublinu z injekčnej striekačky pred aplikáciou injekcie nevytláčajte, aby sa predišlo úniku lieku pri používaní naplnených injekčných striekačiek. Do kožnej riasy držanej medzi palcom a ukazovákom musí byť kolmo vpichnutá celá dĺžka ihly. Kožná riasa musí byť držaná počas celej aplikácie injekcie.

Ďalšie pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok;
- klinicky signifikantné aktívne krvácanie;
- akútna bakteriálna endokarditída;
- ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fondaparín je určený len na subkutánne podávanie. Injekciu neaplikujte intramuskulárne.

Skúsenosť s liečbou fondaparínom je obmedzená u pacientov, ktorí sú hemodynamicky nestabilní a nie je žiadna skúsenosť u pacientov vyžadujúcich trombolýzu, embolektómiu alebo zavedenie filtra do dutej žily.

Hemorágie

Fondaparín sa musí opatrne podávať pacientom, ktorí majú zvýšené riziko hemorágií, ako sú vrodené alebo získané krvácavé poruchy (napr. počet krvných doštičiek < 50 000/mm³), s aktívnou vredovou gastrointestinálnou chorobou a nedávnym intrakraniálnym krvácaním alebo po nedávnej operácii mozgu, miechy alebo očí a v špeciálnych skupinách pacientov uvedených nižšie.

Tak ako iné antikoagulanty, sa fondaparín musí podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí podstúpili nedávnu operáciu (< 3 dni) a mali zaistenú len jednu operačnú hemostázu.

S fondaparínom súčasne nesmú byť podávané látky, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií. Medzi tieto látky patria desirudín, fibrinolytiká, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, heparín, heparinoidy alebo nízkomolekulové heparíny (LMWH). Počas liečby VTE, súčasná liečba antagonistami vitamínu K má byť podávaná v súlade s informáciou uvedenou v časti 4.5. Ďalšie inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, sulfipyrazón, tiklopidín alebo klopidogrel) a NSAIDs musia byť používané opatrne. Ak je nevyhnutné súčasné podávanie, je potrebný starostlivý monitoring.

Spinálna / Epidurálna anestézia

U pacientov dostávajúcich fondaparín skôr na liečbu VTE ako na profylaxiu, by sa v prípade chirurgických zákrokov nemala použiť spinálna / epidurálna anestézia.

Starší pacienti

Staršia populácia má vyššie riziko krvácania. Pretože s vekom všeobecne klesajú obličkové funkcie, u starších pacientov môže byť pozorované znížené vylučovanie a zvýšená expozícia fondaparínu (pozri časť 5.2). Výskyt krvácajúcich stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE a vo veku <65 rokov, 65-75 a >75 rokov bol 3,0 %, 4,5 % a 6,5 %.

Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT

bol 2,5 %, 3,6 % a 8,3 %, zatiaľ čo výskyt u pacientov dostávajúcich odporúčané dávkovanie UFH v liečbe PE bol 5,5 %, 6,6 % a 7,4 %. Fondaparín musí byť u starších pacientov používaný opatrne (pozri časť 4.2).

Nízka telesná hmotnosť

Klinická skúsenosť je obmedzená u pacientov s hmotnosťou < 50 kg. U tejto skupiny pacientov sa fondaparín musí podávať s opatnosťou, v dennej dávke 5 mg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Riziko krvácania sa zvyšuje so zvyšujúcim sa poškodením funkcie obličiek. Fondaparín sa vylučuje prevažne obličkami. Výskyt krvavých stavov u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie v liečbe HŽT alebo PE s normálnou funkciou obličiek, s miernym poškodením funkcie obličiek, stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek a so závažným poškodením funkcie obličiek bol 3,0 % (34/1132), 4,4 %, (32/733), 6,6 % (21/318) a 14,5 % (8/55). Zodpovedajúci výskyt u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie enoxaparínu v liečbe HŽT bol 2,3 %, (3/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) a 11,1 % (2/18) a u pacientov, ktorí dostávali odporúčané dávkovanie nefrakcionovaného heparínu v liečbe PE bol výskyt 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) a 10,7 % (3/28).

Fondaparín je kontraindikovaný pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min). Dĺžka liečby nesmie prekročiť dobu vyhodnotenú v klinickej štúdii (priemer 7 dní) (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Nie je skúsenosť s podskupinou pacientov s aj vysokou telesnou hmotnosťou (> 100 kg) a aj so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min). Fondaparín musí byť podávaný s opatnosťou u týchto pacientov. Po úvodnej 10 mg dennej dávke by sa mala zvážiť redukcia dennej dávky na 7,5 mg na základe farmakokinetického modelovania (pozri časť 4.2).

Ťažké poškodenie funkcie pečene

Použitie fondaparínu by sa malo opatrne zvážiť, kvôli zvýšenému riziku krvácania v dôsledku deficitu koagulačných faktorov u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s heparínom navodenou trombocytopéniou

Fondaparín sa neviaže na doštičkový faktor 4 a nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II. Účinnosť a bezpečnosť fondaparínu nebola oficiálne študovaná u pacientov s HIT typu II.

4.5 Liekové a iné interakcie

Riziko krvácania sa zvyšuje súčasným podávaním fondaparínu a látok, ktoré môžu zvýrazniť riziko hemorágií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách uskutočnených s fondaparínom sa nepozorovala interakcia perorálnych antikoagulancií (warfarín) s farmakokinetikou fondaparínu; pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií, fondaparín neovplyvňoval sledovanú antikoagulačnú (INR) aktivitu warfarínu.

Inhibítory krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová), NSAIDs (piroxikam) a digoxín nemali interakcie s farmakokinetikou fondaparínu. Pri dávke 10 mg použitej v štúdiách interakcií fondaparín neovplyvňoval ani čas krvácania pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou alebo piroxikamom, ani farmakokinetiku digoxínu v ustálenom stave.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fondaparínu. Štúdie na zvieratách kvôli limitovanej expozícii neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja. Fondaparín sa má predpisovať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch.

Fondaparín sa vylučuje do mlieka potkanov, nevie sa však či fondaparín sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas liečby fondaparínom neodporúča. Perorálna absorpcia dieťaťom je však nepravdepodobná.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fondaparínu sa hodnotila na 2 517 pacientoch, ktorí sa liečili na venózne tromboembolizmus a boli liečení fondaparínom priemerne 7 dní. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli komplikácie z krvácania (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie hlásené riešiteľom ako aspoň pravdepodobne spojené s fondaparínom sú uvedené v rámci každej skupiny frekvencií (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$; veľmi zriedkavé $\leq 1/10\,000$) a tried orgánových systémov v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky u pacientov liečených na VTE ¹
<i>Ochorenia krvi a lymfatického systému</i>	Časté: krvácanie (gastrointestinálne, hematória, hematómy, epistaxa, hemoptýza, uterovaginálne krvácanie, hemartroza, očné, purpura, modriny) Menej časté: anémia, trombocytopénia Zriedkavé: iné krvácania (hepatálne, retroperitoneálne, intrakraniálne/intracerebrálne), trombocytémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé: alergická reakcia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Zriedkavé: vzostup nebielkovinového dusíka (Npn) ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Menej časté: bolesť hlavy Zriedkavé: závrat
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i>	Menej časté: nauzea, zvracanie
<i>Ochorenia pečene a žlčových ciest</i>	Menej časté: abnormálna funkcia pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Zriedkavé: erytematózna vyrážka
<i>Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté: bolesť, edém Zriedkavé: reakcia v mieste vpichu

(1) izolované NÚ sa nebrali do úvahy, okrem tých, ktoré boli medicínsky závažné.

(2) Npn reprezentuje nebielkovinový dusík ako urea, kyselina močová, aminokyseliny atď.

4.9 Predávkovanie

Dávky fondaparínu nad odporúčaný režim môžu viesť k zvýšenému riziku krvácania. Nie je známe antidotum fondaparínu.

Pri predávkovaní spojenom s krvácajúcimi komplikáciami sa liečba musí prerušiť a pátrať po primárnej príčine. Musí sa zvážiť začatie vhodnej liečby ako je chirurgická hemostáza, náhrada krvi, transfúzia čerstvej plazmy, plazmaferéza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká.
ATC kód: B01AX05

Farmakodynamické účinky

Fondaparín je syntetický a selektívny inhibítor aktivovaného faktora X (Xa). Antitrombotická aktivita fondaparínu je výsledkom selektívnej inhibície faktora Xa sprostredkovanou antitrombínom III (antitrombín). Selektívnym naviazaním na antitrombín, fondaparín potencieje (asi 300 krát) prirodzenú neutralizáciu faktora Xa sprostredkovanú antitrombínom. Neutralizácia faktora Xa preruší kaskádu zrážania krvi a inhibuje vznik trombínu a aj tvorbu trombu. Fondaparín neinaktivuje trombín (aktivovaný faktor II) a nemá žiadny vplyv na krvné doštičky.

Pri dávkach používaných pri liečbe fondaparín neovplyvňuje, v klinicky významnom rozsahu, výsledky bežného koagulačného vyšetrenia plazmy ako je aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný čas zrážania (ACT) alebo protrombínový čas (PT) / medzinárodný normalizovaný pomer (INR), ani čas krvácania alebo fibrinolytickú aktivitu. Pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť mierne zmeny v aPTT. Pri dávke 10 mg používanej v interakčných štúdiách, fondaparín neovplyvnil signifikantne antikoagulačnú aktivitu (INR) warfarínu.

Fondaparín nereaguje skrížene so sérom pacientov s heparínom navodenou trombocytopéniou.

Klinické štúdie

Klinický program fondaparínu na liečbu venózneho tromboembolizmu bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť fondaparínu v liečbe hlbokjej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy II. a III bolo sledovaných vyše 4 874 pacientov.

Liečba hlbokjej žilovej trombózy

V randomizovanej, dvojito-zaslepanej klinickej štúdii u pacientov s potvrdenou diagnózou akútnej symptomatickej HŽT sa porovnával fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne so sodnou soľou enoxaparínu 1 mg/kg s.c. podávanou dvakrát denne. Spolu bolo liečených 2 192 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 26 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obvyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo sa 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 – 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených symptomatických rekurentných nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97 dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti enoxaparínu (hodnotenie VTE 3,9% a 4,1%).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,1% pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,2% pacientov s enoxaparínom.

Liečba pľúcnej embólie

Randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola uskutočnená u pacientov s akútnou symptomatickou PE. Diagnóza bola potvrdená objektívnymi testami (snímka pľúc, pľúcna angiografia alebo špirálová CT snímka). Pacienti ktorí vyžadovali trombolýzu alebo embolektómiu alebo filter do dutej žily boli vylúčení. Randomizovaní pacienti mohli byť predliečení s UFH počas skríningovej fázy, ale pacienti liečení viac ako 24 hodín terapeutickou dávkou antikoagulancia alebo s nekontrolovanou hypertenziou boli vylúčení. Fondaparín 5 mg (pre telesnú hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (pre hmotnosť ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) alebo 10 mg (pre hmotnosť > 100 kg) podávaný s.c. jedenkrát denne sa porovnával s nefrakcionovaným heparínom podávaným i.v. ako bolus (5000 IU) s následnou kontinuálnou i.v. infúziou prispôbenou tak, aby sa udržal 1,5 – 2,5 násobok kontrolnej hodnoty aPTT. Spolu bolo liečených 2 184 pacientov; v oboch skupinách boli pacienti liečení minimálne 5 dní a najviac 22 dní (priemerne 7 dní). Obidve sledované skupiny boli liečené antagonistami vitamínu K, ktorých podávanie obyčajne začalo v priebehu 72 hodín po podaní prvej dávky skúšaných liekov a pokračovalo 90 ± 7 dní, v obvyklej úprave dávky, tak, aby sa dosiahlo INR 2 – 3. Primárne sledovaný ukazovateľ účinnosti sa skladal z potvrdených rekurentných symptomatických nefatálnych VTE a fatálnych VTE hlásených až do 97 dňa. Nepreukázalo sa, že by liečba fondaparínom bola menej účinná oproti nefrakcionovanému heparínu (hodnotenie VTE 3,8 % a 5,0%).

Závažné krvácanie počas počiatočného liečebného obdobia sa pozorovalo u 1,3% pacientov liečených fondaparínom v porovnaní s 1,1% pacientov s nefrakcionovaným heparínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fondaparínu je odvodená od plazmatických koncentrácií fondaparínu kvantifikovaných cez anti faktor Xa aktivitu. Iba fondaparín môže byť použitý na kalibráciu anti-Xa merania (medzinárodný štandard heparínu alebo LMWH nie je vhodný pre toto použitie). Ako výsledok je koncentrácia fondaparínu vyjadrená v miligramoch (mg).

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa fondaparín úplne a rýchlo absorbuje (absolútna biologická dostupnosť 100%). U mladých, zdravých jedincov sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia (priemerná C_{max} = 0,34 mg/l) 2 hodiny po podaní jednej subkutánnej injekcie fondaparínu s dávkou 2,5 mg. 25 minút po podaní dávky sa dosiahne polovičná plazmatická koncentrácia priemernej C_{max} .

U starších, zdravých jedincov je farmakokinetika fondaparínu lineárna v rozmedzí 2 až 8 mg podaného subkutánne. Dávkovaním jedenkrát denne sa dosiahne ustálený stav plazmatických hladín po 3 až 4 dňoch so zvýšením C_{max} a AUC 1,3 krát.

U pacientov podstupujúcich operačnú náhradu bedrového kĺbu, ktorí dostávajú fondaparín 2,5 mg jedenkrát denne, sa pre fondaparín predpokladá priemerný (CV%) ustálený stav farmakokinetických parametrov: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) a C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). U pacientov s bedrovou zlomeninou, spojenou s vyšším vekom, sú ustálené plazmatické koncentrácie fondaparínu: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

V liečbe HŽT a PE, pacientom, ktorí dostávajú fondaparín 5 mg (telesná hmotnosť < 50 kg), 7,5 mg (telesná hmotnosť 50 – 100 kg vrátane) a 10 mg (telesná hmotnosť > 100 kg) jedenkrát denne, poskytujú pre všetky hmotnostné kategórie podobnú expozíciu dávky upravené podľa telesnej hmotnosti. Odhady priemerných (CV%) ustálených farmakokinetických parametrov fondaparínu u pacientov s VTE, ktorí dostávajú predpísané dávkovanie fondaparínu jedenkrát denne sú: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23%), T_{max} (h) – 2,4 (8%) a C_{min} (mg/l) – 0,52 (45%). Pridružené 5. a 95. percentily sú 0,97 a 1,92 pre C_{max} (mg/l) a 0,24 a 0,95 pre C_{min} (mg/l).

Distribúcia

Distribučný objem fondaparínu je limitovaný (7 - 11 litrov). *In vitro* je fondaparín pevne a špecificky naviazaný na antitrombínovú bielkovinu s väzbou príslušnej plazmatickej koncentrácie (98,6% až

97,0% pri koncentráciách od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparín sa signifikantne neviaže na iné plazmatické bielkoviny vrátane faktora 4 krvných doštičiek (PF4).

Vzhľadom na to, že sa fondaparín neviaže signifikantne na plazmatické bielkoviny, s výnimkou antitrombínu, neočakávajú sa žiadne interakcie s inými liekmi sprostredkované vytiesnením z väzobných miest na bielkovinách.

Metabolizmus

Aj keď to nie je celkom zhodnotené, nie sú dôkazy o metabolizme fondaparínu a obzvlášť o tvorbe aktívnych metabolitov.

Fondaparín neinhibuje CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP3A4) *in vitro*. Vzhľadom na to sa nepredpokladá, že fondaparín bude interagovať s inými liekmi *in vivo* inhibíciou metabolizmu sprostredkovaného CYP.

Exkrécia/Eliminácia

Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) u zdravých mladých jedincov je okolo 17 hodín a u starších zdravých jedincov okolo 21 hodín. V nezmenenej forme sa obličkami vylučuje 64 – 77 % fondaparínu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti - v tejto populácii nebol fondaparín sledovaný.

Starší pacienti - obličkové funkcie sa môžu s vekom znižovať a preto môže byť u starších znížená eliminačná kapacita fondaparínu. U pacientov > 75 rokov podstupujúcich ortopedickú operáciu a užívajúcich fondaparín 2,5 mg raz denne, bol vypočítaný plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší ako u pacientov < 65 rokov. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe u pacientov s HŽT a PE.

Poškodenie funkcie obličiek - v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi ortopedickú operáciu a užívajúcimi fondaparín 2,5 mg raz denne, ktorí majú normálne obličkové funkcie (klírens kreatinínu > 80 ml/min) mali pacienti s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) plazmatický klírens 1,2 až 1,4 krát nižší. Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) ho mali v priemere dvakrát nižší. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je plazmatický klírens približne päťkrát nižší v porovnaní s normálnymi obličkovými funkciami. Asociované hodnoty terminálneho polčasu boli u pacientov s mierne závažným poškodením obličiek 29 h a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek 72 h. Podobný vzor sa pozoroval pri liečbe pacientov s HŽT a PE.

Telesná hmotnosť - plazmatický klírens fondaparínu rastie s telesnou hmotnosťou (9% vzostup na 10 kg).

Pohlavie - po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne rozdiely medzi pohlaviami.

Rasa - farmakokinetické rozdiely spôsobené rasou neboli prospektívne študované. Štúdie vykonané na zdravých jedincoch v Ázii (Japonci) neodhalili odlišný farmakokinetický profil v porovnaní s beloškými zdravými jedincami. Podobne sa nepozorovali rozdiely v plazmatickom klírense medzi černoškými a beloškými pacientmi, ktorí podstúpili ortopedické operácie.

Poškodenie funkcie pečene - farmakokinetika fondaparínu nebola hodnotená pri poškodení funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Opakované dávky a štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne

osobitné riziko, ale neposkytli adekvátnu dokumentáciu miery bezpečnosti kvôli limitovanej expozícii na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenený valec Typ I (1 ml), na ktorom je pripevnená 12,7 mm ihla kaliber 27 a ktorý je uzavretý piestovou zátkou z chlórbutylového elastoméru.

Quixidar 10 mg/0,8 ml sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek s oranžovým automatickým zabezpečovacím systémom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Subkutánna injekcia sa podáva rovnakým spôsobom ako klasická injekčná striekačka.

Parenterálne roztoky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či sa v nich nenachádzajú tuhé častice alebo či nezmenili farbu.

Návod na podanie pacientom sa uvádza v písomnej informácii pre používateľov.

Naplnená injekčná striekačka Quixidaru je vybavená automatickým ochranným systémom ihly, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Všetky nepoužité produkty alebo vzniknutý odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami. Tento liek je len na jedno použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marec 2002

Datum posledného predĺženia: 21. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) musí zabezpečiť zavedenie a fungovanie systému dohľadu nad liekmi, ako je uvedené vo verzii z júna 2006 poskytnutej v Module 1.8.1 žiadosti o rozhodnutie o registrácii, pred uvedením lieku do obehu a počas jeho predaja.

Plán riadenia rizík

MAH sa zaväzuje vykonať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne uvedené v pláne dohľadu nad liekmi, ako je odsúhlasené vo verzii 1.2 plánu riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP) poskytnutej v Module 1.8.2 žiadosti o rozhodnutie o registrácii a akékoľvek následné aktualizácie RMP odsúhlasené CHMP.

V súlade so smernicou CHMP pre systémy riadenia rizík pre lieky na humánne použitie má byť aktualizovaný RMP predkladaný v rovnakom čase ako ďalšia periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Okrem toho sa má aktualizovaný RMP predkladať:

- pri obdržaní novej informácie, ktorá môže mať vplyv na súčasné bezpečnostné špecifikácie, plán dohľadu nad liekmi alebo aktivity pre minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého (dohľad nad liekmi alebo minimalizácia rizika) míľnika,
- na žiadosť EMEA.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekčný roztok
Sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,3 ml) obsahuje 1,5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/005 - 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/02/207/006 - 7 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/007 - 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/008 - 20 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekčný roztok
Sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/001 - 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/02/207/002 - 7 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/003 - 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/004 - 20 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekcia
fondaparín Na

s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekčný roztok
Sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,4 ml) obsahuje 5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Telesná hmotnosť pod 50 kg

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/009 - 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/02/207/010 - 7 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/011 - 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/018 - 20 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekčný roztok
Sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,6 ml) obsahuje 7,5 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým bezpečnostným systémom.
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým bezpečnostným systémom.
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým bezpečnostným systémom.
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Telesná hmotnosť 50-100 kg.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/012 - 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/02/207/013 - 7 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/014 - 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/019 - 20 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekčný roztok
Sodná soľ fondaparínu

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka (0,8 ml) obsahuje 10 mg sodnej soli fondaparínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: chlorid sodný, vodu na injekciu, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 7 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 10 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.
Injekčný roztok, 20 naplnených injekčných striekačiek s automatickým zabezpečovacím systémom.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Telesná hmotnosť nad 100 kg.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/207/015 - 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/02/207/016 - 7 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/017 - 10 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/02/207/020 - 20 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekcia
fondaparín Na

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekčný roztok sodná soľ fondaparínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám osobne. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak sa zdá, že má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Quixidar a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Quixidar
3. Ako používať Quixidar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Quixidar
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE QUIXIDAR A NA ČO SA POUŽÍVA

Quixidar je liek, ktorý slúži na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach (*antitrombotikum*).

Quixidar obsahuje syntetickú látku nazývanú sodná soľ fondaparínu. Táto látka zabraňuje účinku zrážacieho faktora Xa („desať-A“) v krvi a tým predchádza tvorbe nežiaducich krvných zrazenín (*trombov*) v krvných cievach.

Quixidar sa používa:

- na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach dolných končatín alebo v pľúcach po ortopedických operáciách (ako je operácia bedrového kĺbu alebo kolena) alebo brušnej operácii
- na prevenciu tvorby krvných zrazenín počas a krátko po období, kedy je obmedzená pohyblivosť v dôsledku akútneho ochorenia.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE QUIXIDAR

Nepoužívajte Quixidar:

- keď ste alergický (*precitlivený*) na sodnú soľ fondaparínu alebo na niektorú z ďalších zložiek Quixidaru
- keď zvyknete neprimerane krváčať
- keď máte bakteriálnu infekciu srdca
- keď máte veľmi ťažké ochorenie obličiek.

→ Povedzte svojmu lekárovi, ak sa domnievate, že sa Vás niektoré z tohoto týka. Ak sa Vás to týka, nesmiete Quixidar používať.

Buďte zvlášť opatrný pri Quixidare:

Vášho lekára musíte informovať skôr, ako užijete Quixidar:

- keď máte riziko nekontrolovaného krvácania (*hemorágií*) zahŕňajúce:
 - žalúdočný vred
 - poruchy krvácania
 - nedávne krvácanie do mozgu (*vnútrolebkové krvácanie*)

- **nedávnu operáciu mozgu, miechy alebo oka**
 - **keď máte ťažké ochorenie pečene**
 - **keď máte ochorenie obličiek**
 - **keď máte 75 rokov alebo viac**
 - **keď vážite menej ako 50 kg.**
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa Vás niektoré z tohoto týka.**

Deti

Quixidar sa neskúmal u detí a dospievajúcich do 17 rokov.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Quixidar účinkuje alebo ich účinok môže byť ovplyvnený Quixidarom.

Tehotenstvo a dojčenie

Quixidar má byť predpísaný tehotným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Quixidarom. Ak ste **tehotná**, ak sa domnievate, že môžete byť tehotná, alebo ak **dojčíte**:

→ **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Dôležité informácie o niektorých zložkách Quixidaru

Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v každej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ QUIXIDAR

Vždy používajte Quixidar presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne, aplikovaná injekčne každý deň približne v rovnakom čase.

Ak máte ochorenie obličiek, dávka môže byť znížená na 1,5 mg jedenkrát denne.

Ako sa Quixidar podáva

- Quixidar sa podáva injekčne pod kožu (*subkutánne*) do kožnej riasy v dolnej brušnej oblasti. Injekčné striekačky sú naplnené presnou dávkou, ktorú potrebujete. K dispozícii sú odlišné injekčné striekačky pre 2,5 mg dávku a 1,5 mg dávku. **Presný návod si pozrite na opačnej strane.**
- **Neaplikujte Quixidar do svalu.**

Ako dlho sa má Quixidar užívať

V liečbe Quixidarom musíte pokračovať tak dlho ako Vám povedal Váš lekár, pretože Quixidar predchádza vzniku závažného stavu.

Ak si vpichnete príliš veľa Quixidaru

Skontaktujte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom čo najskôr ako je to možné, pretože je tu zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Quixidar

- **Užite dávku len čo si na to spomeniete. Nepichujte si dvojité dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**
- **Ak si nie ste istý čo robiť, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.**

Neprestaňte používať Quixidar bez konzultácie lekára

Ak ukončíte liečbu pred tým ako Vám povedal Váš lekár, riskujete vytvorenie krvnej zrazeniny v žilách dolných končatín alebo pľúc. **Predtým, ako ukončíte liečbu sa skontaktujte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.**

Ak máte ďalšie otázky o tom, ako používať tento liek, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Quixidar môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **viac ako 1 zo 100 ľudí** liečených Quixidarom.

- **krvácanie** (napríklad z operačného poľa, z existujúceho žalúdočného vredu, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien)
- **anémia** (zníženie počtu červených krviniek)

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 zo 100 ľudí** liečených Quixidarom.

- modriny alebo opuch (*edém*)
- pocit na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*)
- bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť
- vyrážka alebo svrbivá koža
- presakovanie z operačného poľa rany
- horúčka
- zníženie alebo zvýšenie počtu krvných doštičiek (krvné bunky potrebné pre zrážanie krvi)
- zvýšenie niektorých chemických látok (*enzýmov*) produkovaných pečeňou

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1000 ľudí** liečených Quixidarom.

- alergická reakcia
- vnútorné krvácanie do mozgu alebo do brucha
- úzkosť alebo zmätenosť
- bolesť hlavy
- mdloba alebo závrat, nízky krvný tlak
- ospalosť alebo únava
- návaly horúčavy
- kašeľ
- bolesť nôh alebo bolesť brucha
- hnačka alebo zápcha
- porucha trávenia
- infekcia rany
- vzostup bilirubínu (látka produkovaná pečeňou) v krvi
- pokles draslíka v krvi

Ak sa u Vás prejavia príznaky

→ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo neprijemný**, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. AKO UCHOVÁVAŤ QUIXIDAR

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí
- Neuchovávajte v mrazničke
- Quixidar sa nemusí uchovávať v chladničke.

Nepoužívajte Quixidar:

- po dátume exspirácie uvedenom na štítku a na škatuli
- ak spozorujete akékoľvek tuhé čiastočky v roztoku alebo ak má roztok zmenenú farbu
- ak spozorujete, že injekčná striekačka je poškodená
- ak ste otvorili injekčnú striekačku a nepoužijete ju ihneď.

Likvidácia injekčných striekačiek:

Lieky a injekčné striekačky sa **nesmú** likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Quixidar obsahuje

- Liečivo je 1,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,3 ml injekčnom roztoku.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na upravenie pH.

Quixidar neobsahuje žiadne prípravky zo zvierat.

Ako vyzerá Quixidar a obsah balenia

Quixidar je číry a bezfarebný injekčný roztok. Dodáva sa v naplnenej, jednorazovej injekčnej striekačke vybavenej automatickým zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek (nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Veľká Británia.

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Časti bezpečnostnej injekčnej striekačky

- ① Pevný ochranný kryt ihly
- ② Vrchnák
- ③ Piest
- ④ Úchytka
- ⑤ Bezpečnostné puzdro



Injekčná striekačka PRED POUŽITÍM



Injekčná striekačka PO POUŽITÍ



PRESNÝ NÁVOD NA POUŽITIE QUIXIDARU

Návod na použitie

1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou a osušte si ich uterákom.

2. Vyberte injekčnú striekačku zo škatule a skontrolujte:

- či neuplynul dátum expirácie
- či je roztok číry a bezfarebný a neobsahuje častice
- či injekčná striekačka nie je otvorená alebo poškodená

3. Pohodlne sa posadíte alebo si ľahnite.

Zvoľte si miesto v dolnej brušnej oblasti, minimálne 5 cm pod pupkom (obrázok A).

Každú injekciu aplikujte **striedavo do pravej a ľavej strany** dolnej brušnej oblasti. Toto pomôže znížiť nepríjemný pocit v mieste vpichu.

Ak aplikácia v dolnej brušnej oblasti nie je možná, poraďte sa so svojou zdravotnou sestrou alebo lekárom.



Obrázok A

4. Miesto aplikácie injekcie očistite alkoholovým tampónom.

5. Striekačku pevne uchopíte do jednej ruky.

Vytiahnutím odstráňte vrchnák, ktorý chráni piest (obrázok B).

Vyhodte vrchnák piestu.



Obrázok B

6. Odstráňte ochranný kryt ihly tak, že ju najskôr otočíte a potom vytiahnete priamočiaro v osi tela injekčnej striekačky (obrázok C).

Ochranný kryt ihly vyhodíte.

Dôležité upozornenie

- Pred aplikáciou injekcie sa **nedotýkajte ihly** a zabráňte tomu, aby sa dotkla okolitého povrchu.
- Je normálne, ak v tejto injekčnej striekačke uvidíte malú vzduchovú bublinu. **Nesnažte sa odstrániť túto vzduchovú bublinu pred aplikáciou injekcie** - ak tak urobíte, môže Vám uniknúť trochu lieku.



Obrázok C

7. V mieste očistenej kože jemne vytvorte kožnú riasu.

Počas celej aplikácie držte kožnú riasu medzi palcom a ukazovákom (obrázok D).



Obrázok D

8. Pevne chytíte injekčnú striekačku za úchytku.

Do kožnej riasy vpichnete celú dĺžku ihly v priamom uhle (obrázok E).



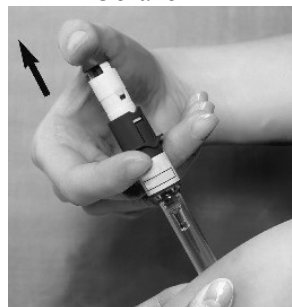
Obrázok E

9. Vstreknite CELÝ obsah injekčnej striekačky zatlačením piesta dole, najviac ako sa dá. Týmto spôsobom sa aktivuje automatický ochranný systém ihly (obrázok F).



Obrázok F

10. Uvoľnite piest čím sa ihla automaticky vytiahne z kože a vráti do ochranného puzdra, kde bude natrvalo zablokovávaná (obrázok G).



Obrázok G

Nelikvidujte použitú injekčnú striekačku domovým odpadom. Zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnik.

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekčný roztok sodná soľ fondaparínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám osobne. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak sa zdá, že má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Quixidar a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Quixidar
3. Ako používať Quixidar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Quixidar
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE QUIXIDAR A NA ČO SA POUŽÍVA

Quixidar je liek, ktorý slúži na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach (antitrombotikum).

Quixidar obsahuje syntetickú látku nazývanú sodná soľ fondaparínu. Táto látka zabraňuje účinku zrážacieho faktora Xa („desať-A“) v krvi a tým predchádza tvorbe nežiaducich krvných zrazenín (trombov) v krvných cievach.

Quixidar sa používa:

- na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach dolných končatín alebo v pľúcach po ortopedických operáciách (ako je operácia bedrového kĺbu alebo kolena) alebo brušnej operácii
- na prevenciu tvorby krvných zrazenín počas a krátko po období, kedy je obmedzená pohyblivosť v dôsledku akútneho ochorenia
- na liečbu niektorých typov srdcových záchvatov a závažnej angíny pectoris (bolesti spôsobenej zúžením tepien v srdci).

2. SKÔR AKO POUŽIJETE QUIXIDAR

Nepoužívajte Quixidar:

- keď ste alergický (precitlivý) na sodnú soľ fondaparínu alebo na niektorú z ďalších zložiek Quixidaru
- keď zvyknete neprimerane krváčať
- keď máte bakteriálnu infekciu srdca
- keď máte veľmi ťažké ochorenie obličiek.

→ Povedzte svojmu lekárovi, ak sa domnievate, že sa Vás niektoré z tohoto týka. Ak sa Vás to týka, nesmiete Quixidar používať.

Buďte zvlášť opatrný pri Quixidare:

Vášho lekára musíte informovať skôr, ako užijete Quixidar:

- keď máte riziko nekontrolovaného krvácania (hemorágií) zahŕňajúce:
 - žalúdočný vred

- **poruchy krvácania**
 - **nedávne krvácanie do mozgu** (*vnútroľebkové krvácanie*)
 - **nedávnu operáciu mozgu, miechy alebo oka**
 - **keď máte ťažké ochorenie pečene**
 - **keď máte ochorenie obličiek**
 - **keď máte 75 rokov alebo viac**
 - **keď vážite menej ako 50 kg.**
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa Vás niektoré z tohoto týka.**

Deti

Quixidar sa neskúmal u detí a dospievajúcich do 17 rokov.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Quixidar účinkuje alebo ich účinok môže byť ovplyvnený Quixidarom.

Tehotenstvo a dojčenie

Quixidar má byť predpísaný tehotným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Quixidarom. Ak ste **tehotná**, ak sa domnievate, že môžete byť tehotná, alebo ak **dojčíte**:

→ **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Dôležité informácie o niektorých zložkách Quixidaru

Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v každej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ QUIXIDAR

Vždy používajte Quixidar presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne, aplikovaná injekčne každý deň približne v rovnakom čase.

Ak máte ochorenie obličiek, dávka môže byť znížená na 1,5 mg jedenkrát denne.

Ako sa Quixidar podáva

- Quixidar sa podáva injekčne pod kožu (*subkutánne*) do kožnej riasy v dolnej brušnej oblasti. Injekčné striekačky sú naplnené presnou dávkou, ktorú potrebujete. K dispozícii sú odlišné injekčné striekačky pre 2,5 mg dávku a 1,5 mg dávku. **Presný návod si pozrite na opačnej strane.** Na liečbu niektorých typov srdcových záchvatov Vám zdravotnícky pracovník môže podať prvú dávku do žily (*vnútrožilovo*). **Neaplikujte Quixidar do svalu.**

Ako dlho sa má Quixidar užívať

V liečbe Quixidarom musíte pokračovať tak dlho ako Vám povedal Váš lekár, pretože Quixidar predchádza vzniku závažného stavu.

Ak si vpichnete príliš veľa Quixidaru

Skontaktujte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom čo najskôr ako je to možné, pretože je tu zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Quixidar

- **Užite dávku len čo si na to spomeniete. Nevpichujte si dvojité dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**
- **Ak si nie ste istý čo robiť, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.**

Neprestaňte používať Quixidar bez konzultácie lekára

Ak ukončíte liečbu pred tým ako Vám povedal Váš lekár, riskujete vytvorenie krvnej zrazeniny v žilách dolných končatín alebo pľúc. **Predtým, ako ukončíte liečbu sa skontaktujte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.**

Ak máte ďalšie otázky o tom, ako používať tento liek, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Quixidar môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **viac ako 1 zo 100 ľudí** liečených Quixidarom.

- **krvácanie** (napríklad z operačného poľa, z existujúceho žalúdočného vredu, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien)
- **anémia** (zníženie počtu červených krviniek)

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 zo 100 ľudí** liečených Quixidarom.

- modriny alebo opuch (*edém*)
- pocit na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*)
- bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť
- vyrážka alebo svrbivá koža
- presakovanie z operačného poľa rany
- horúčka
- zníženie alebo zvýšenie počtu krvných doštičiek (krvné bunky potrebné pre zrážanie krvi)
- zvýšenie niektorých chemických látok (*enzýmov*) produkovaných pečeňou

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1000 ľudí** liečených Quixidarom.

- alergická reakcia
- vnútorné krvácanie do mozgu alebo do brucha
- úzkosť alebo zmätenosť
- bolesť hlavy
- mdloba alebo závrat, nízky krvný tlak
- ospalosť alebo únava
- návaly horúčavy
- kašeľ
- bolesť nôh alebo bolesť brucha
- hnačka alebo zápcha
- porucha trávenia
- infekcia rany
- vzostup bilirubínu (látka produkovaná pečeňou) v krvi
- pokles draslíka v krvi

Ak sa u Vás prejaví príznaky

→ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo neprijemný**, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. AKO UCHOVÁVAŤ QUIXIDAR

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí
- Neuchovávajte v mrazničke
- Quixidar sa nemusí uchovávať v chladničke.

Nepoužívajte Quixidar:

- po dátume exspirácie uvedenom na štítku a na škatuli
- ak spozorujete akékoľvek tuhé čiastočky v roztoku alebo ak má roztok zmenenú farbu
- ak spozorujete, že injekčná striekačka je poškodená
- ak ste otvorili injekčnú striekačku a nepoužijete ju ihneď.

Likvidácia injekčných striekačiek:

Lieky a injekčné striekačky sa **nesmú** likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Quixidar obsahuje

- Liečivo je 2,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,5 ml injekčnom roztoku.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na upravenie pH.

Quixidar neobsahuje žiadne prípravky zo zvierat.

Ako vyzerá Quixidar a obsah balenia

Quixidar je číry a bezfarebný injekčný roztok. Dodáva sa v naplnenej, jednorazovej injekčnej striekačke vybavenej automatickým zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky. Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek (nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Veľká Británia.

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Časti bezpečnostnej injekčnej striekačky

- ① Pevný ochranný kryt ihly
- ② Vrchnák
- ③ Piest
- ④ Úchytka
- ⑤ Bezpečnostné puzdro



Injekčná striekačka PRED POUŽITÍM



Injekčná striekačka PO POUŽITÍ



PRESNÝ NÁVOD NA POUŽITIE QUIXIDARU

Návod na použitie

1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou a osušte si ich uterákom.

2. Vyberte injekčnú striekačku zo škatule a skontrolujte:

- či neuplynul dátum expirácie
- či je roztok číry a bezfarebný a neobsahuje častičky
- či injekčná striekačka nie je otvorená alebo poškodená

3. Pohodlne sa posadzte alebo si ľahnite.

Zvoľte si miesto v dolnej brušnej oblasti, minimálne 5 cm pod pupkom (obrázok A).

Každú injekciu aplikujte **striedavo do pravej a ľavej strany** dolnej brušnej oblasti. Toto pomôže znížiť nepríjemný pocit v mieste vpichu.

Ak aplikácia v dolnej brušnej oblasti nie je možná, poraďte sa so svojou zdravotnou sestrou alebo lekárom.



Obrázok A

4. Miesto aplikácie injekcie očistite alkoholovým tampónom.

5. Striekačku pevne uchopte do jednej ruky.

Vytiahnutím odstráňte vrchnák, ktorý chráni piest (obrázok B).

Vyhodte vrchnák piestu.



Obrázok B

6. Odstráňte ochranný kryt ihly tak, že ju najskôr otočíte a potom vytiahnete priamočiara v osi tela injekčnej striekačky (obrázok C).

Ochranný kryt ihly vyhodíte.

Dôležité upozornenie

- Pred aplikáciou injekcie sa **nedotýkajte ihly** a zabráňte tomu, aby sa dotkla okolitého povrchu.
- Je normálne, ak v tejto injekčnej striekačke uvidíte malú vzduchovú bublinu. **Nesnažte sa odstrániť túto vzduchovú bublinu pred aplikáciou injekcie** - ak tak urobíte, môže Vám uniknúť trochu lieku.



Obrázok C

7. V mieste očistenej kože jemne vytvorte kožnú riasu.

Počas celej aplikácie držte kožnú riasu medzi palcom a ukazovákom (obrázok D).



Obrázok D

8. Pevne chytíte injekčnú striekačku za úchytku.

Do kožnej riasy vpichnete celú dĺžku ihly v priamom uhle (obrázok E).



Obrázok E

9. Vstreknite CELÝ obsah injekčnej striekačky zatlačením piesta dole, najviac ako sa dá. Týmto spôsobom sa aktivuje automatický ochranný systém ihly (obrázok F).



Obrázok F

10. Uvoľnite piest čím sa ihla automaticky vytiahne z kože a vráti do ochranného puzdra, kde bude natrvalo zablokovávaná (obrázok G).



Obrázok G

Nelikvidujte použitú injekčnú striekačku domovým odpadom. Zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnik.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekčný roztok
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekčný roztok
Quixidar 10 mg/0,8 ml injekčný roztok
sodná soľ fondaparínu

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám osobne. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak sa zdá, že má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Quixidar a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Quixidar
3. Ako používať Quixidar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Quixidar
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE QUIXIDAR A NA ČO SA POUŽÍVA

Quixidar je liek, ktorý lieči alebo slúži na prevenciu vzniku krvných zrazenín v krvných cievach (*antitrombotikum*).

Quixidar obsahuje syntetickú látku nazývanú sodná soľ fondaparínu. Táto látka zabraňuje účinku zrážacieho faktora Xa („desať-A“) v krvi a tým predchádza tvorbe nežiaducich krvných zrazenín (*trombov*) v krvných cievach.

Quixidar sa používa na liečbu pacientov s krvnými zrazeninami v krvných cievach dolných končatín (*hlboká žilová trombóza*) a/alebo v pľúcach (*pľúcna embólia*).

2. SKÔR AKO POUŽIJETE QUIXIDAR

Nepoužívajte Quixidar:

- keď ste alergický (*precitlivý*) na sodnú soľ fondaparínu alebo na niektorú z ďalších zložiek Quixidaru
- keď zvyknete neprimerane krváčať
- keď máte bakteriálnu infekciu srdca
- keď máte ťažké ochorenie obličiek.

→ Povedzte svojmu lekárovi, ak sa domnievate, že sa Vás niektoré z tohoto týka. Ak sa Vás to týka, nesmiete Quixidar používať.

Buďte zvlášť opatrný pri Quixidare:

Vášho lekára musíte informovať skôr, ako užijete Quixidar:

- keď máte riziko nekontrolovaného krvácania (*hemorágií*) zahŕňajúce:
 - žalúdočný vred
 - poruchy krvácania
 - nedávne krvácanie do mozgu (*vnútrolebkové krvácanie*)
 - nedávnu operáciu mozgu, miechy alebo oka

- keď máte ťažké ochorenie pečene
- keď máte ochorenie obličiek
- keď máte 75 rokov alebo viac.

→ Povedzte svojmu lekárovi, ak sa Vás niektoré z tohoto týka.

Deti

Quixidar sa neskúmal u detí a dospelých do 17 rokov.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Quixidar účinkuje alebo ich účinok môže byť ovplyvnený Quixidarom.

Tehotenstvo a dojčenie

Quixidar má byť predpísaný tehotným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Quixidarom. Ak ste **tehotná**, ak sa domnievate, že môžete byť tehotná, alebo ak **dojčíte**:
→ povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Quixidaru

Tento liek obsahuje menej ako 23 mg sodíka v každej dávke a preto je v podstate bez sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ QUIXIDAR

Vždy používajte Quixidar presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vaša telesná hmotnosť	Zvyčajná dávka
Pod 50 kg	5 mg jedenkrát denne
Medzi 50 kg a 100 kg	7,5 mg jedenkrát denne
Nad 100 kg	10 mg jedenkrát denne. Táto dávka môže byť znížená na 7,5 mg jedenkrát denne, ak máte stredne ťažké ochorenie obličiek.

Dávku si aplikujte injekčne každý deň približne v rovnakom čase.

Ako sa Quixidar podáva

- Quixidar sa podáva injekčne pod kožu (*subkutánne*) do kožnej riasy v dolnej brušnej oblasti. Injekčné striekačky sú naplnené presnou dávkou, ktorú potrebujete. K dispozícii sú odlišné injekčné striekačky pre 5 mg dávku, 7,5 mg dávku a 10 mg dávku. **Presný návod si pozrite na opačnej strane.**
Neaplikujte Quixidar do svalu.

Ako dlho sa má Quixidar užívať

V liečbe Quixidarom musíte pokračovať tak dlho ako Vám povedal Váš lekár, pretože Quixidar predchádza vzniku závažného stavu.

Ak si vpichnete príliš veľa Quixidaru

Skontaktujte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom čo najskôr ako je to možné, pretože je tu zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Quixidar

- Užite dávku len čo si na to spomeniete. Nepichujte si dvojité dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý čo robiť, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte používať Quixidar bez konzultácie lekára

Ak ukončíte liečbu pred tým ako Vám povedal Váš lekár, krvná zrazenina nemusí byť riadne vyliečená a môžete taktiež riskovať vytvorenie novej krvnej zrazeniny v žilách dolných končatín alebo pľúc. **Predtým, ako ukončíte liečbu sa skontaktujte s Vaším lekárom alebo lekárnikom.**

Ak máte ďalšie otázky o tom, ako používať tento liek, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Quixidar môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **viac ako 1 zo 100 ľudí** liečených Quixidarom.

- **krvácanie** (napríklad z operačného poľa, z existujúceho žalúdočného vredu, krvácanie z nosa, modriny)

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 zo 100 ľudí** liečených Quixidarom.

- opuch (*edém*)
- bolesť hlavy
- bolesť
- pocit na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*)
- nízky počet červených krviniek (*anémia*)
- nízky počet krvných doštičiek (krvné bunky potrebné pre zrážanie krvi)
- zvýšenie niektorých chemických látok (*enzýmov*) produkovaných pečeňou

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1000 ľudí** liečených Quixidarom.

- alergická reakcia
- vnútorné krvácanie do mozgu, v pečeni alebo do brucha
- vyrážka
- závrat
- bolesť a opuch v mieste vpichu
- vysoký počet krvných doštičiek (krvné bunky potrebné pre zrážanie krvi)
- zvýšenie množstva nebielkovinového dusíka v krvi

Ak sa u Vás prejaví príznak

→ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo nepríjemný**, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. AKO UCHOVÁVAŤ QUIXIDAR

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí
- Neuchovávajte v mrazničke
- Quixidar sa nemusí uchovávať v chladničke.

Nepoužívajte Quixidar:

- po dátume expirácie uvedenom na štítku a na škatuli
- ak spozorujete akékoľvek tuhé čiastočky v roztoku alebo ak má roztok zmenenú farbu
- ak spozorujete, že injekčná striekačka je poškodená
- ak ste otvorili injekčnú striekačku a nepoužijete ju ihneď.

Likvidácia injekčných striekačiek:

Lieky a injekčné striekačky sa **nesmú** likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE**Čo Quixidar obsahuje**

Liečivo je:

- 5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,4 ml injekčnom roztoku
- 7,5 mg sodnej soli fondaparínu v 0,6 ml injekčnom roztoku
- 10 mg sodnej soli fondaparínu v 0,8 ml injekčnom roztoku

Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na upravenie pH.

Quixidar neobsahuje žiadne prípravky zo zvierat.

Ako vyzerá Quixidar a obsah balenia

Quixidar je číry a bezfarebný až slabožltý injekčný roztok. Dodáva sa v naplnenej injekčnej striekačke vybavenej automatickým zabezpečovacím systémom, ktorý slúži na prevenciu poranenia sa ihlou po použití injekčnej striekačky.

Dodáva sa v baleniach, ktoré obsahujú 2, 7, 10 a 20 naplnených injekčných striekačiek (nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výroba**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Veľká Británia.

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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
FLPT@gsk.com

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Časti bezpečnostnej injekčnej striekačky

- ① Pevný ochranný kryt ihly
- ② Vrchnák
- ③ Piest
- ④ Úchytka
- ⑤ Bezpečnostné puzdro



Injekčná striekačka PRED POUŽITÍM



Injekčná striekačka PO POUŽITÍ



PRESNÝ NÁVOD NA POUŽITIE QUIXIDARU

Návod na použitie

1. **Dôkladne si umyte ruky** mydlom a vodou a osušte si ich uterákom.

2. **Vyberte injekčnú striekačku zo škatule a skontrolujte:**

- či neuplynul dátum expirácie
- či je roztok číry a bezfarebný až slabozltý a neobsahuje čiastočky
- či injekčná striekačka nie je otvorená alebo poškodená

3. **Pohodlne sa posadzte alebo si ľahnite.**

Zvoľte si miesto v dolnej brušnej oblasti, minimálne 5 cm pod pupkom (obrázok A).

Každú injekciu aplikujte **striedavo do pravej a ľavej strany** dolnej brušnej oblasti. Toto pomôže znížiť nepríjemný pocit v mieste vpichu.

Ak aplikácia v dolnej brušnej oblasti nie je možná, poraďte sa so svojou zdravotnou sestrou alebo lekárom.



Obrázok A

4. **Miesto aplikácie injekcie očistite alkoholovým tampónom.**

5. **Striekačku pevne uchopte do jednej ruky.**

Vytiahnutím odstráňte vrchnák, ktorý chráni piest (obrázok B).

Vyhodte vrchnák piestu.



Obrázok B

6. Odstráňte ochranný kryt ihly tak, že ju najskôr otočíte a potom vytiahnete priamočiaro v osi tela injekčnej striekačky (obrázok C).

Ochranný kryt ihly vyhodíte.

Dôležité upozornenie

- Pred aplikáciou injekcie sa **nedotýkajte ihly** a zabráňte tomu, aby sa dotkla okolitého povrchu.
- Je normálne, ak v tejto injekčnej striekačke uvidíte malú vzduchovú bublinu. **Nesnažte sa odstrániť túto vzduchovú bublinu pred aplikáciou injekcie** - ak tak urobíte, môže Vám uniknúť trochu lieku.



Obrázok C

7. V mieste očistenej kože jemne vytvorte kožnú riasu.

Počas celej aplikácie držte kožnú riasu medzi palcom a ukazovákom (obrázok D).



Obrázok D

8. Pevne chytíte injekčnú striekačku za úchytku.

Do kožnej riasy vpichnete celú dĺžku ihly v priamom uhle (obrázok E).



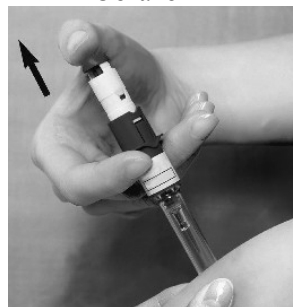
Obrázok E

9. Vstreknite CELÝ obsah injekčnej striekačky zatlačením piesta dole, najviac ako sa dá. Týmto spôsobom sa aktivuje automatický ochranný systém ihly (obrázok F).



Obrázok F

10. Uvoľnite piest čím sa ihla automaticky vytiahne z kože a vráti do ochranného puzdra, kde bude natrvalo zablokovávaná (obrázok G).



Obrázok G

Nelikvidujte použitú injekčnú striekačku domovým odpadom. Zlikvidujte ju podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnik.