

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK 1

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,3 ml) vsebuje 1,5 mg natrijevega fondaparinuksa.

Pomožne snovi: Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po velikih ortopedskih kirurških posegih na spodnjih okončinah, kot so operacije zloma kolka, velike operacije kolen ali operacija zamenjave kolka.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri internističnih bolnikih, za katere sodimo, da pri njih obstaja velika nevarnost VTE in ki so imobilizirani zaradi akutne bolezni, na primer srčne insuficience in/ali akutnih respiracijskih bolezni in/ali akutnih infekcij ali vnetnih bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki z večjimi ortopedskimi ali abdominalnimi operacijami

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan, daje se ga po operaciji s subkutano injekcijo.

Začetni odmerek se mora dati 6 ur po zaključku operacije pod pogojem, da je dosežena hemostaza.

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler se ne zmanjša tveganje za vensko trombembolijo, ponavadi dokler bolnik ni pomičen, najmanj 5 do 9 dni po operaciji. Izkušnje kažejo, da traja pri bolnikih po operaciji zloma kolka tveganje za VTE več kot 9 dni po operaciji. Pri teh bolnikih se mora upoštevati podaljšano profilakso s fondaparinuksom vse do 24 dodatnih dni (glejte poglavje 5.1).

Internistični bolniki, pri katerih obstaja velika nevarnost trombemboličnih zapletov na podlagi individualne ocene tveganja

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan s subkutano injekcijo. Zdravljenje bolnikov v trajanju od 6-14 dni je bilo klinično preučeno (glejte poglavje 5.1)

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z operacijami, starih ≥ 75 let in/ali težkih < 50 kg in/ali z ledvično okvaro s kreatininskim očistkom v razponu od 20 do 50 ml/min, se je treba strogo držati pravilnega časa prve injekcije fondaparinuksa.

Prve injekcije fondaparinuksa se ne sme dati prej kot 6 ur po zaključku operacije. Injekcije se ne sme dati, če ni bila dosežena hemostaza (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek > 50 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.

Jetrna okvara - Odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro naj se fondaparinuks uporablja previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara, opredeljena s kreatininskim očistkom < 20 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitичne učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Kadar so nujni, moramo uvesti sočasno terapijo z antagonisti vitamina K, skladno s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih z večjimi ortopedskimi operacijami epiduralnih ali spinalnih hematomov, ki lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo, pri sočasni uporabi fondaparinuksa in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije ne moremo izključiti. Tveganje za te redke dogodke je lahko večje pri pooperativni uporabi stalnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na hemostazo.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitve. Izločanje fondaparinuksa se zmanjšuje s telesno maso. Fondaparinuks moramo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Znano je, da se fondaparinuks izloča predvsem preko ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min obstaja povečano tveganje za krvavitve ter VTE in jih moramo obravnavati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, so na voljo le omejeni klinični podatki.

Huda jetrna okvara

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa moramo uporabo fondaparinuksa skrbno obravnavati, ker obstaja pri bolnikih s hudimi jetrnimi okvarami povečano tveganje za krvavitve zaradi pomanjkanja faktorjev koagulacije (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (heparinska trombocitopenija)

Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ne reagira navzkrižno s serumi bolnikov s heparinsko trombocitopenijo (HIT) tipa II. Pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant (varfarin), zaviralci trombocitov (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso vstopali v interakcije s farmakokinetiko fondaparinuksa. V študijah interakcij je bil odmerek fondaparinuksa (10 mg) večji od priporočenega odmerka za predloženo indikacijo. Fondaparinuks ni vplival niti na INR aktivnost varfarina, niti na čas krvavitve med zdravljenjem z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Nadaljevanje zdravljenja z drugimi antikoagulantmi

Če moramo nadaljevanje zdravljenja začeti s heparinom ali LMWH, je splošno pravilo, da se daje prvo injekcijo zdravila en dan po zadnji injekciji fondaparinuksa.

Če je potrebno nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K, moramo zdravljenje s fondaparinuksom nadaljevati, dokler ni dosežena ciljna vrednost INR.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ustrezni podatki o uporabi fondaparinuksa pri nosečnicah niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in

postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fondaparinuksa 2,5 mg so ocenjevali pri 3.595 bolnikih po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni, pri 327 bolnikih po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne, 1.407 bolnikih po opravljenem kirurškem posegu v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni in pri 425 internističnih bolnikih s tveganjem tromboemboličnih zapletov, zdravljenih do 14 dni dolgo.

Neželeni učinki, o katerih so poročali raziskovalci in za katere je možna vsaj majhna povezava s fondaparinuksom, so navedeni v skupinah glede na pogostnost (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $\leq 1/10.000$) in organski sistem v padajočem vrstnem redu po resnosti; te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom.

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	Neželeni učinki pri bolnikih, ki so imeli večje ortopedske operacije spodnjih udov in/ali kirurški poseg v trebušni votlini	Neželeni učinki pri internističnih bolnikih
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<i>Redki:</i> pooperacijska okužba rane	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Pogosti:</i> pooperacijske krvavitve, anemija <i>Občasni:</i> krvavitve (epistaksa, krvavitve v prebavilih, hemoptiza, hematurija, hematoma) trombotopenija, purpura, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	<i>Pogosti:</i> krvavitve (hematom, hematurija, hemoptiza, krvavitve dlesni) <i>Občasni:</i> anemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>Redki:</i> alergijske reakcije	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>Redki:</i> hipokaliemija	
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>Redki:</i> anksioznost, somnolenca, vrtoglavica, omotica, glavobol, zmedenost	
<i>Žilne bolezni</i>	<i>Redki:</i> hipotenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	<i>Redki:</i> dispneja, kašelj	<i>Občasni:</i> dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>Občasni:</i> navzea, bruhanje <i>Redki:</i> abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>Občasni:</i> povečana aktivnost jetrnih encimov, motnje v delovanju jeter <i>Redki:</i> bilirubinemija	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<i>Občasni:</i> kožni izpuščaj, srbenje	<i>Občasni:</i> kožni izpuščaj, srbenje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<i>Občasni:</i> edem, periferni edem, povišana telesna temperatura, secerniranje iz rane <i>Redki:</i> bolečine v prsih, utrujenost, vročinski valovi, bolečine v nogah, genitalni edem, zardevanje, sinkopa	<i>Občasni:</i> bolečine v prsih

V drugih preskušanjih ali v postmarketinškem obdobju so poročali o redkih primerih intrakranialne/intracerebralne in retroperitonealne krvavitve.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidot za fondaparinuks ni znan.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitev uporabe zdravila Quixidar in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotične učinkovine
Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (ATIII). S selektivno vezavo na ATIII fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo Xa z ATIII. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerku 2,5 mg fondaparinuks ne vpliva na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost.

Fondaparinuks ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo.

Klinične študije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po velikih ortopedskih operacijah spodnjih okončin, ki so se zdravili do 9 dni

Klinični program za fondaparinuks je bil zasnovan za dokazovanje učinkovitosti fondaparinuksa pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), npr. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih po ortopedskih operacijah spodnjih okončin, kot je operacija zloma kolka, velike operacije kolen ali kirurška zamenjava kolka. Več kot 8.000 bolnikov (zlom kolka – 1.711, zamenjava kolka – 5.829, velike operacije kolen – 1.367) so proučevali v kontroliranih kliničnih preskušanjih II. in III. faze. Primerjali so profilakso s fondaparinuksom 2,5 mg enkrat na dan s pričetkom 6-8 ur po operaciji in enoksaparinom 40 mg enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo ali 30 mg dvakrat na dan s pričetkom 12-24 ur po operaciji.

V zbirni analizi teh preskušanj je bila priporočena shema odmerjanja fondaparinuksa v primerjavi z enoksaparinom povezana s pomembnim zmanjšanjem (54 % - 95 % IZ, 44 %; 63 %) deleža VTE proučevano do 11 dni po operaciji, neodvisno od vrste izvedene operacije. Večino končnih dogodkov so diagnosticirali z vnaprej načrtovano venografijo in so obsegali pretežno distalno globoko vensko trombozo (DVT), vendar je bila tudi pogostnost proksimalne globoke venske tromboze (DVT) pomembno zmanjšana. Pogostnost simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), vključno s pljučno embolijo (PE), se ni pomembno razlikovala med obema skupinama zdravil.

V preskušanih fondaparinuksa v primerjavi s 40 mg enoksaparina enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo so opazili v skupini bolnikov, ki je prejela fondaparinuksa v priporočenem odmerku, 2,8 % velikih krvavitve v primerjavi z 2,6 % v skupini bolnikov z enoksaparinom.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po operaciji zloma kolka, ki so se po začetni enotedenski profilaksi zdravili še 24 dni

V naključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju so 737 bolnikov zdravili s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan 7 dni +/- 1 dan po operaciji zloma kolka. Na koncu tega obdobja, so 656 bolnikov naključno razporedili v skupini, ki sta prejela 2,5 mg fondaparinuksa enkrat na dan ali placebo, še dodatnih 21 +/- 2 dni. Fondaparinuks je dosegel pomembno zmanjšanje celokupnega deleža VTE v primerjavi s placebom [3 bolniki (1,4 %) vs 77 bolnikov (35 %)]. Večina (70/80) zabeleženih VTE dogodkov je bila venografsko odkritih primerov asimptomatske globoke venske tromboze (DVT). Fondaparinuks je prav tako omogočil pomembno zmanjšanje deleža simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (DVT, in / ali PE) [1 (0,3 %) vs 9 (2,7 %) bolnikov] vključno z dvema primeroma PE s smrtnim izidom, o katerih so poročali v skupini s placebom. Velike krvavitve, vse na mestu kirurške rane in nobene s smrtnim izidom so opazili pri 8 bolnikih (2,4 %), ki so prejeli fondaparinuks 2,5 mg v primerjavi z 2 bolnikoma (0,6 %), ki sta prejela placebo.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini

V dvojno slepi klinični študiji je bilo 2.927 bolnikov randomiziranih tako, da so 7±2 dni prejeli bodisi fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg enkrat na dan bodisi 5.000 i.e. dalteparina enkrat na dan. Dalteparin so prejeli tudi pred operacijo (2.500 i.e.) in po operaciji (2.500 i.e.). Kirurški posegi so bili v glavnem opravljeni na kolonu, rektumu, želodcu, jetrih ali žolčnih izvodilih ali pa je bila opravljena holecistektomija. 69 % bolnikov je bilo operiranih zaradi tumorja. V študijo niso bili vključeni bolniki pri katerih je bil opravljen kirurški poseg na sečilih (vse razen ledvic), ženskih spolovilih, žilah ali laparoskopski poseg.

Pri bolnikih, ki so v študiji prejeli fondaparinuksa je bila pojavnost vseh VTE 4,6-odstotna (47/1027), pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin pa 6,1-odstotna (62/1021): zmanjšano razmerje obetov (odds ratio) [95 % IZ] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Razlika v odstotku pojavnosti vseh VTE med obema skupinama ni bila statistično pomembna. V glavnem je bila posledica redkejša asimptomatske distalne globoke venske tromboze (DVT). Pojavnost simptomatske globoke venske tromboze je bila v obeh skupinah podobna: pojavila se je pri 6 bolnikih (0,4 %), ki so prejeli fondaparinuksa in 5 bolnikih (0,3 %), ki so prejeli dalteparin. V veliki podskupini bolnikov, ki so bili operirani zaradi tumorja (69 % vključenih bolnikov) je bila pojavnost VTE 4,7 % pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuksa in 7,7 % pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin.

Hujše krvavitve so se pojavile pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuksa in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli dalteparin.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri internističnih bolnikih, pri katerih obstaja velika nevarnost trombemboličnih zapletov zaradi omejene gibljivosti (imobilizacije) med akutno fazo bolezni

V randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskusu so zdravili 839 bolnikov s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan ali placebom 6 do 14 dni dolgo. V to študijo so vključili akutno bolne internistične bolnike, stare ≥ 60 let, za katere so pričakovali, da bodo morali ležati vsaj 4 dni dolgo, hospitalizirani pa so bili zaradi kongestivnega popuščanja srca razreda III/IV po NYHA in/ali akutne respiracijske bolezni in/ali akutne infekcijske ali vnetne bolezni. Fondaparinuks je signifikantno zmanjšal celotno incidenco VTE v primerjavi s placebom [18 bolnikov (5,6 %) proti 34 bolnikom (10,5 %)]. Večina dogodkov so bile asimptomatske distalne DVT. Fondaparinuks je tudi signifikantno zmanjšal pogostost pripisane smrtne PE [0 bolnikov (0,0 %) proti 5 bolnikom (1,2 %)]. Večje krvavitve so ugotovili v vsaki skupini pri 1 bolniku (0,2 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna $C_{\max} = 0,34$ mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti $C_{\max}$ v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem $C_{\max}$ in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na ATIII, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Presnova

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Otroci - Uporabe fondaparinuksa pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let z ortopedskimi operacijami, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min) je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi Kavkazijci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in kavkaškimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Jetrna okvara - Farmakokinetika fondaparinuksa pri jetrnih okvarah ni bila ovrednotena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Zaradi omejene izpostavljenosti so študije na živalih nezadostne za oceno toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz bromobutilnega ali klorobutilnega elastomera.

Quixidar je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom rumene barve. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve.

Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Zaščitni sistem injekcijske igle na Quixidar napolnjeni injekcijski brizgi je oblikovan kot samodejni varnostni sistem za zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/005-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 21. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 2,5 mg natrijevega fondaparinuksa.

Pomožne snovi: Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po velikih ortopedskih kirurških posegih na spodnjih okončinah, kot so operacije zloma kolka, velike operacije kolen ali operacija zamenjave kolka.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri internističnih bolnikih, za katere sodimo, da pri njih obstaja velika nevarnost VTE in ki so imobilizirani zaradi akutne bolezni, na primer srčne insuficience in/ali akutnih respiracijskih bolezni in/ali akutnih infekcij ali vnetnih bolezni.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI; "*unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction*") pri bolnikih, pri katerih ni indicirano urgentno (< 120 minut) invazivno zdravljenje (PCI) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI; "*ST segment elevation myocardial infarction*") pri bolnikih, ki so prejeli trombolitik ali bolnikih, pri katerih v začetku ni bila izvedena druga oblika reperfuzijskega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki z večjimi ortopedskimi ali abdominalnimi operacijami

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan, daje se ga po operaciji s subkutano injekcijo.

Začetni odmerek se mora dati 6 ur po zaključku operacije pod pogojem, da je dosežena hemostaza.

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler se ne zmanjša tveganje za vensko trombembolijo, ponavadi dokler bolnik ni pomičen, najmanj 5 do 9 dni po operaciji. Izkušnje kažejo, da traja pri bolnikih po

operaciji zloma kolka tveganje za VTE več kot 9 dni po operaciji. Pri teh bolnikih se mora upoštevati podaljšano profilakso s fondaparinuksom vse do 24 dodatnih dni (glejte poglavje 5.1).

Internistični bolniki, pri katerih obstaja velika nevarnost tromboemboličnih zapletov na podlagi individualne ocene tveganja

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan s subkutano injekcijo. Zdravljenje bolnikov v trajanju od 6-14 dni je bilo klinično preučeno (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje nestabilne angine pectoris/miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI)

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan v obliki subkutane injekcije. Zdravljenje je treba uvesti čimprej po postavitvi diagnoze. Zdravljenje lahko traja največ 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je bolnik odpuščen prej kot v 8 dneh.

Če bo pri bolniku opravljena perkutana koronarna intervencija (PCI, "percutaneous coronary intervention"), mora bolnik med PCI prejeti nefrakcionirani heparin (UFH, "unfractionated heparin") v skladu z lokalno prakso, pri čemer je treba upoštevati možno tveganje za pojav krvavitev, vključno s časom, ko je bolnik prejel zadnji odmerek fondaparinuksa (glejte poglavje 4.4). Klinik naj presodi o času ponovne uvedbe subkutanega zdravljenja s fondaparinuksom po odstranitvi katetra. V ključnem kliničnem preskušanju UA/NSTEMI, zdravljenja s fondaparinuksom niso uvedli prej kot 2 uri po odstranitvi katetra.

Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI)

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 2,5 mg enkrat na dan. Prvi odmerek fondaparinuksa mora bolnik prejeti intravensko, nadaljnje odmerke pa subkutano. Zdravljenje je treba uvesti čimprej po postavitvi diagnoze. Zdravljenje lahko traja največ 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je bolnik odpuščen prej kot v 8 dneh.

Če bo pri bolniku opravljena neprimarna PCI, mora bolnik med PCI prejeti nefrakcionirani heparin (UHF) v skladu z lokalno prakso, pri čemer je treba upoštevati možno tveganje za pojav krvavitev, vključno s časom, ko je bolnik prejel zadnji odmerek fondaparinuksa (glejte poglavje 4.4). Klinik naj presodi o času ponovne uvedbe subkutanega zdravljenja s fondaparinuksom po odstranitvi katetra. V ključnem kliničnem preskušanju STEMI, zdravljenja s fondaparinuksom niso uvedli prej kot 3 ure po odstranitvi katetra.

Pri bolnikih s STEMI ali UA/NSTEMI, pri katerih bo izveden obvod koronarne arterije (CABG, "coronary artery bypass graft"), bolnik fondaparinuksa ne sme prejeti 24 ur pred posegom. Zdravljenje s fondaparinuksom se lahko ponovno uvede šele 48 ur po operaciji.

Posebne skupine bolnikov

Preprečevanje VTE po operaciji

Pri bolnikih z operacijami, starih ≥ 75 let in/ali težkih < 50 kg in/ali z ledvično okvaro s kreatininskim očistkom v razponu od 20 do 50 ml/min, se je treba strogo držati pravilnega časa prve injekcije fondaparinuksa.

Prve injekcije fondaparinuksa se ne sme dati prej kot 6 ur po zaključku operacije. Injekcije se ne sme dati, če ni bila dosežena hemostaza (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

- *Preprečevanje VTE* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek > 50 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.
- *Zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Fondaparinuksa se ne sme uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 20 ml/min (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom > 20 ml/min odmerka ni treba prilagajati.

Jetrna okvara - Odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro naj se fondaparinuks uporablja previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

- *Subkutana uporaba*

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujete zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

- *Intravenska uporaba (le prvi odmerek pri bolnikih s STEMI)*

Pri intravenski aplikaciji je treba zdravilo aplicirati preko obstoječe intravenske linije, bodisi neposredno bodisi v manjšem volumnu 0,9 % fiziološke raztopine (25 ali 50 ml) v minibagu. Da bi preprečili izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge, pred injiciranjem iz brizge ne odstranjujete zračnih mehurčkov. Po injiciranju morate intravensko linijo dobro sprati s fiziološko raztopino, da boste zanesljivo aplicirali celotno količino zdravila. Če zdravilo aplicirate preko minibaga, mora infuzija trajati od 1 do 2 minuti.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara, opredeljena s kreatininskim očistkom < 20 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuksa se ne sme injicirati intramuskularno.

Krvavitve

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov < 50.000/mm³), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Pri preprečevanju VTE se sočasno s fondaparinuksom ne sme uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitичne učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Kadar so nujni, moramo uvesti sočasno terapijo z antagonisti vitamina K, skladno s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Pri zdravljenju UA/NSTEMI in STEMI, je treba fondaparinuks uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve (kot so zaviralci GPIIb/IIIa ali trombolitiki).

PCI in tveganje za tromb vodilnega katetra

Pri bolnikih s STEMI, pri katerih bo opravljena primarna PCI, uporabe fondaparinuksa pred in med PCI ne priporočamo. Tudi pri ogroženih bolnikih z UA/NSTEMI, ki zahtevata urgentno

revaskularizacijo, uporabe fondaparinuksa pred in med PCI ne priporočamo. To so bolniki z neodzivno ali ponavljajočo se angino pectoris, povezano z dinamično deviacijo segmenta ST, s srčnim popuščanjem, z življenjsko nevarnimi srčnimi aritmijami ali s hemodinamsko nestabilnostjo.

Pri bolnikih z UA/NSTEMI in STEMI pri katerih bo opravljena neprimarna PCI, uporabe fondaparinuksa kot edinega antikoagulantna med PCI ne priporočamo, zato je treba uporabljati nefrakcionirani heparin v skladu z lokalno prakso (glejte poglavje 4.2).

Podatki o uporabi nefrakcioniranega heparina med neprimarno PCI pri bolnikih, ki se zdravijo s fondaparinuksom, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih pri katerih je bila neprimarna PCI opravljena 6-24 ur po aplikaciji zadnjega odmerka fondaparinuksa je bil povprečni odmerek nefrakcioniranega heparina 8.000 i.e., pojavnost večjih krvavitev pa 2 % (2/98). Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena neprimarna PCI < 6 ur po zadnjem odmerku fondaparinuksa, je bil povprečni odmerek nefrakcioniranega heparina 5.000 i.e., pojavnost večjih krvavitev pa 4,1 % (2/49).

Klinična preskušanja so pokazala majhno, vendar pa povečano tveganje za pojav trombusa vodilnega katetra pri bolnikih, ki so med PCI za antikoagulacijo prejeli fondaparinuks v primerjavi s kontrolo. Pri neprimarni PCI pri bolnikih z UA/NSTEMI je bila pojavnost 1,0 % v primerjavi z 0,3 % (fondaparinuks v primerjavi z enoksaparinom), pri primarni PCI pri bolnikih s STEMI pa 1,2 % v primerjavi z 0 % (fondaparinuks v primerjavi s kontrolo).

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih z večjimi ortopedskimi operacijami epiduralnih ali spinalnih hematomov, ki lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo, pri sočasni uporabi fondaparinuksa in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije ne moremo izključiti. Tveganje za te redke dogodke je lahko večje pri pooperativni uporabi stalnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na hemostazo.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitve. Izločanje fondaparinuksa se zmanjšuje s telesno maso. Fondaparinuks moramo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Znano je, da se fondaparinuks izloča predvsem preko ledvic.

- *Preprečevanje VTE* - Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min obstaja povečano tveganje za krvavitve ter VTE in jih moramo obravnavati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, so na voljo le omejeni klinični podatki.
- *Zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI* - Klinični podatki o uporabi fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg enkrat na dan za zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 30 ml/min so omejeni. Zdravnik mora zato presoditi, če korist zdravljenja upravičuje morebitno tveganje (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Huda jetrna okvara

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa moramo uporabo fondaparinuksa skrbno obravnavati, ker obstaja pri bolnikih s hudimi jetrnimi okvarami povečano tveganje za krvavitve zaradi pomanjkanja faktorjev koagulacije (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (heparinska trombocitopenija)

Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ne reagira navzkrižno s serumi bolnikov s heparinsko trombocitopenijo (HIT) tipa II. Pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant (varfarin), zaviralci trombocitov (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso vstopali v interakcije s farmakokinetiko fondaparinuksa. V študijah interakcij je bil odmerek fondaparinuksa (10 mg) večji od priporočenega odmerka za predloženo indikacijo. Fondaparinuks ni vplival niti na INR aktivnost varfarina, niti na čas krvavitve med zdravljenjem z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Nadaljevanje zdravljenja z drugimi antikoagulant

Če moramo nadaljevanje zdravljenja začeti s heparinom ali LMWH, je splošno pravilo, da se daje prvo injekcijo zdravila en dan po zadnji injekciji fondaparinuksa.

Če je potrebno nadaljevanje zdravljenja z antagonistom vitamina K, moramo zdravljenje s fondaparinuksom nadaljevati, dokler ni dosežena ciljna vrednost INR.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ustrezni podatki o uporabi fondaparinuksa pri nosečnicah niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fondaparinuksa 2,5 mg so ocenjevali pri:

- 3.595 bolnikov po veliki ortopedski operaciji na spodnjih okončinah, ki so se zdravili do 9 dni.
- 327 bolnikov po operaciji zaradi zloma kolka, ki so po začetni enotedenski profilaksi prejeli zdravilo še 3 tedne.
- 1.407 bolnikov po opravljenem kirurškem posegu v trebušni votlini, ki so se zdravili do 9 dni.
- 425 internističnih bolnikov s tveganjem trombemboličnih zapletov, zdravljenih do 14 dni dolgo.
- 10.057 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma (UA ali NSTEMI).
- 6.036 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutnega koronarnega sindroma (STEMI).

Neželeni učinki, o katerih so poročali raziskovalci pri preprečevanju VTE in za katere je možna vsaj majhna povezava s fondaparinuksom, so navedeni v skupinah glede na pogostnost (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/100$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $\leq 1/10.000$) in organski sistem v padajočem vrstnem redu po resnosti; te neželene učinke moramo interpretirati v povezavi s kirurškim in internističnim posegom.

Razvrstitev po organskih sistemih (MedDRA)	Neželeni učinki pri bolnikih, ki so imeli večje ortopedske operacije spodnjih udov in/ali kirurški poseg v trebušni votlini	Neželeni učinki pri internističnih bolnikih
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<i>Redki:</i> pooperacijska okužba rane	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Pogosti:</i> pooperacijske krvavitve, anemija <i>Občasni:</i> krvavitve (epistaksa, krvavitve v prebavilih, hemoptiza, hematurija, hematoma) trombotopenija, purpura, trombocitemija, nepravilnosti trombocitov, motnje koagulacije	<i>Pogosti:</i> krvavitve (hematom, hematurija, hemoptiza, krvavitve dlesni) <i>Občasni:</i> anemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>Redki:</i> alergijske reakcije	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>Redki:</i> hipokaliemija	
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>Redki:</i> anksioznost, somnolenca, vrtoglavica, omotica, glavobol, zmedenost	
<i>Žilne bolezni</i>	<i>Redki:</i> hipotenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	<i>Redki:</i> dispneja, kašelj	<i>Občasni:</i> dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>Občasni:</i> navzea, bruhanje <i>Redki:</i> abdominalna bolečina, dispepsija, gastritis, konstipacija, driska	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>Občasni:</i> povečana aktivnost jetrnih encimov, motnje v delovanju jeter <i>Redki:</i> bilirubinemija	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<i>Občasni:</i> kožni izpuščaj, srbenje	<i>Občasni:</i> kožni izpuščaj, srbenje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<i>Občasni:</i> edem, periferni edem, povišana telesna temperatura, secerniranje iz rane <i>Redki:</i> bolečine v prsih, utrujenost, vročinski valovi, bolečine v nogah, genitalni edem, zardevanje, sinkopa	<i>Občasni:</i> bolečine v prsih

V drugih preskušanjih ali v postmarketinškem obdobju so poročali o redkih primerih intrakranialne/intracerebralne in retroperitonealne krvavitve.

Profil neželenih učinkov o katerem so poročali med programom akutnega koronarnega sindroma je konsistenten z neželenimi učinki zdravila, ugotovljenimi pri preprečevanju VTE.

Pri bolnikih z UA/NSTEMI in STEMI so pogosto poročali o krvavitvah. V študiji III. faze UA/NSTEMI je bila do in vključno z 9. dnem pojavnost večjih krvavitev 2,1 % (fondaparinuks) v primerjavi s 4,1 % (enoksaparin). V študiji III. faze STEMI je bila do in vključno z 9. dnem pojavnost hujših krvavitev po modificiranih kriterijih TIMI 1,1 % (fondaparinuks) v primerjavi z 1,4 % (kontrola [UFH/placebo]).

V študiji III. faze UA/NSTEMI so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki niso bili povezani s krvavitvami (poročila pri najmanj 1 % oseb, ki so prejemale fondaparinuks): glavobol, bolečina v prsih in atrijska fibrilacija.

V študiji III. faze pri bolnikih s STEMI so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki niso bili povezani s krvavitvami (poročila pri najmanj 1 % oseb, ki so prejemale fondaparinuks): atrijska fibrilacija, zvišana telesna temperatura, bolečina v prsih, glavobol, ventrikularna tahikardija, bruhanje in hipotenzija.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidot za fondaparinuks ni znan.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitev uporabe zdravila Quixidar in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmafereza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotične učinkovine
Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (ATIII). S selektivno vezavo na ATIII fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo Xa z ATIII. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerku 2,5 mg fondaparinuks ne vpliva na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost.

Fondaparinuks ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po velikih ortopedskih operacijah spodnjih okončin, ki so se zdravili do 9 dni

Klinični program za fondaparinuks je bil zasnovan za dokazovanje učinkovitosti fondaparinuksa pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), npr. proksimalne in distalne globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE), pri bolnikih po ortopedskih operacijah spodnjih okončin, kot je operacija zloma kolka, velike operacije kolen ali kirurška zamenjava kolka. Več kot 8.000 bolnikov (zlom kolka – 1.711, zamenjava kolka – 5.829, velike operacije kolen – 1.367) so proučevali v kontroliranih kliničnih preskušanjih II. in III. faze. Primerjali so profilakso s fondaparinuksom 2,5 mg enkrat na dan s pričetkom 6-8 ur po operaciji in enoksaparinom 40 mg enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo ali 30 mg dvakrat na dan s pričetkom 12-24 ur po operaciji.

V zbirni analizi teh preskušanj je bila priporočena shema odmerjanja fondaparinuksa v primerjavi z enoksaparinom povezana s pomembnim zmanjšanjem (54 % - 95 % IZ, 44 %; 63 %) deleža VTE proučevano do 11 dni po operaciji, neodvisno od vrste izvedene operacije. Večino končnih dogodkov so diagnosticirali z vnaprej načrtovano venografijo in so obsegali pretežno distalno globoko vensko trombozo (DVT), vendar je bila tudi pogostnost proksimalne globoke venske tromboze (DVT) pomembno zmanjšana. Pogostnost simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (VTE), vključno s pljučno embolijo (PE), se ni pomembno razlikovala med obema skupinama zdravil.

V preskušanjih fondaparinuksa v primerjavi s 40 mg enoksaparina enkrat na dan s pričetkom 12 ur pred operacijo so opazili v skupini bolnikov, ki je prejela fondaparinuks v priporočenem odmerku, 2,8 % velikih krvavitev v primerjavi z 2,6 % v skupini bolnikov z enoksaparinom.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri bolnikih po operaciji zloma kolka, ki so se po začetni enotedenski profilaksi zdravili še 24 dni

V naključnem dvojno slepem kliničnem preskušanju so 737 bolnikov zdravili s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan 7 dni +/- 1 dan po operaciji zloma kolka. Na koncu tega obdobja, so 656 bolnikov naključno razporedili v skupini, ki sta prejela 2,5 mg fondaparinuksa enkrat na dan ali placebo, še dodatnih 21 +/- 2 dni. Fondaparinuks je dosegel pomembno zmanjšanje celokupnega deleža VTE v primerjavi s placebom [3 bolniki (1,4 %) vs 77 bolnikov (35 %)]. Večina (70/80) zabeleženih VTE dogodkov je bila venografsko odkritih primerov asimptomatske globoke venske tromboze (DVT). Fondaparinuks je prav tako omogočil pomembno zmanjšanje deleža simptomatskih venskih trombemboličnih dogodkov (DVT, in / ali PE) [1 (0,3 %) vs 9 (2,7 %) bolnikov] vključno z dvema primeroma PE s smrtnim izidom, o katerih so poročali v skupini s placebom. Velike krvavitve, vse na mestu kirurške rane in nobene s smrtnim izidom so opazili pri 8 bolnikih (2,4 %), ki so prejeli fondaparinuks 2,5 mg v primerjavi z 2 bolnikoma (0,6 %), ki sta prejela placebo.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) po kirurških posegih v trebušni votlini pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav trombemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini

V dvojno slepi klinični študiji je bilo 2.927 bolnikov randomiziranih tako, da so 7±2 dni prejeli bodisi fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan bodisi 5.000 i.e. dalteparina enkrat na dan. Dalteparin so prejeli tudi pred operacijo (2.500 i.e.) in po operaciji (2.500 i.e.). Kirurški posegi so bili v glavnem opravljeni na kolonu, rektumu, želodcu, jetrih ali žolčnih izvodilih ali pa je bila opravljena holecistektomija. 69 % bolnikov je bilo operiranih zaradi tumorja. V študijo niso bili vključeni bolniki pri katerih je bil opravljen kirurški poseg na sečilih (vse razen ledvic), ženskih spolovilih, žilah ali laparoskopski poseg.

Pri bolnikih, ki so v študiji prejeli fondaparinuks je bila pojavnost vseh VTE 4,6-odstotna (47/1027), pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin pa 6,1-odstotna (62/1021): zmanjšano razmerje obetov (odds ratio) [95 % IZ] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. Razlika v odstotku pojavnosti vseh VTE med obema skupinama ni bila statistično pomembna. V glavnem je bila posledica redkejša asimptomatske distalne globoke venske tromboze (DVT). Pojavnost simptomatske globoke venske tromboze je bila v obeh skupinah podobna: pojavila se je pri 6 bolnikih (0,4 %), ki so prejeli fondaparinuks in 5 bolnikih (0,3 %), ki so prejeli dalteparin. V veliki podskupini bolnikov, ki so

bili operirani zaradi tumorja (69 % vključenih bolnikov) je bila pojavnost VTE 4,7 % pri bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks in 7,7 % pri bolnikih, ki so prejeli dalteparin.

Hujše krvavitve so se pojavile pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli dalteparin.

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri internističnih bolnikih, pri katerih obstaja velika nevarnost trombemboličnih zapletov zaradi omejene gibljivosti (imobilizacije) med akutno fazo bolezni

V randomiziranem dvojno slepem kliničnem preskusu so zdravili 839 bolnikov s fondaparinuksom v odmerku 2,5 mg enkrat na dan ali placebom 6 do 14 dni dolgo. V to študijo so vključili akutno bolne internistične bolnike, stare ≥ 60 let, za katere so pričakovali, da bodo morali ležati vsaj 4 dni dolgo, hospitalizirani pa so bili zaradi kongestivnega popuščanja srca razreda III/IV po NYHA in/ali akutne respiracijske bolezni in/ali akutne infekcijske ali vnetne bolezni. Fondaparinuks je signifikantno zmanjšal celotno incidenco VTE v primerjavi s placebom [18 bolnikov (5,6 %) proti 34 bolnikom (10,5 %)]. Večina dogodkov so bile asimptomatske distalne DVT. Fondaparinuks je tudi signifikantno zmanjšal pogostost pripisane smrtne PE [0 bolnikov (0,0 %) proti 5 bolnikom (1,2 %)]. Večje krvavitve so ugotovili v vsaki skupini pri 1 bolniku (0,2 %).

Zdravljenje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI)

OASIS 5 je bila dvojno slepa, randomizirana študija, ki je dokazovala, da je nova oblika zdravljenja enakovredna standardnemu zdravljenju (*"non-inferiority study"*). Pri približno 20.000 bolnikih z UA/NSTEMI je primerjala uporabo fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg subkutano enkrat na dan in enoksaparina v odmerku 1 mg/kg subkutano dvakrat na dan. Vsi bolniki so bili standardno zdravljeni za UA/NSTEMI, PCI je bila izvedena pri 34 % bolnikov, CABG pa pri 9 % bolnikov. V skupini, ki je prejela fondaparinuks, je zdravljenje v povprečju trajalo 5,5 dni, v skupini, ki je prejela enoksaparin pa 5,2 dni. Če je bila izvedena PCI, so bolniki dodatno intravensko prejeli bodisi fondaparinuks (bolniki, ki so prejeli fondaparinuks) bodisi nefracionirani heparin, prilagojen na telesno maso (bolniki, ki so prejeli enoksaparin), odvisno od časa zadnje aplikacije subkutanega odmerka in predvidene uporabe zaviralca GP IIb/IIIa. Povprečna starost bolnikov je bila 67 let, približno 60 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let. Približno 40 % bolnikov je imelo blago ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 50 do < 80 ml/min), približno 17 % bolnikov pa zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 do < 50 ml/min).

Primarni vrednoteni opazovani dogodek je bil sestavljen iz smrtnega izida, miokardnega infarkta (MI) in refrakterne ishemije (RI) v 9 dneh po randomizaciji. V skupini s fondaparinuksom se je dogodek do 9. dne pojavil pri 5,8 bolnikov, v skupini, ki je prejela enoksaparin pa pri 5,7 % bolnikov (razmerje tveganja 1,01, 95 % interval zaupanja, 0,90; 1,13, enostranska neinferiorna p vrednost = 0,003).

Do 30. dne se je smrtnost iz kateregakoli vzroka pomembno zmanjšala – s 3,5 % pri enoksaparinu na 2,9 % pri fondaparinuksu (razmerje tveganja 0,83, 95 % interval zaupanja, 0,71;0,97, $p = 0,02$). Učinka fondaparinuksa in enoksaparina na pojavnost MI in RI se med skupinama nista statistično pomembno razlikovala.

Do 9. dne je bila pojavnost večje krvavitve pri fondaparinuksu 2,1 %, pri enoksaparinu pa 4,1 % (razmerje tveganja 0,52, 95 % interval zaupanja, 0,44;0,61, $p < 0,001$).

Pri vnaprej določenih podskupinah, kot so starostniki, bolniki z okvaro ledvic, vrsta sočasnega zaviralca agregacije trombocitov (acetilsalicilna kislina, tienopiridini, zaviralci GP IIb/IIIa) sta bili učinkovitost in pojavnost večjih krvavitev konsistentni.

Pri podskupini bolnikov, ki so se zdravili s fondaparinuksom ali enoksaparinom in pri katerih je bila izvedena PCI, so o smrtnem izidu/MI/RI v 9 dneh po randomizaciji poročali pri 8,8 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in 8,2 % bolnikov, ki so prejeli enoksaparin (razmerje tveganja 1,08, 95 % interval zaupanja, 0,92;1,27). V tej podskupini je bila pojavnost večjih krvavitev do 9. dne pri

bolnikih, ki so prejeli fondaparinuks 2,2 %, pri bolnikih, ki so prejeli enoksaparin pa 5,0 % (razmerje tveganja 0,43, 95 % interval zaupanja, 0,33;0,57).

Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI)

OASIS 6 je bila dvojno slepa, randomizirana študija, ki je vrednotila varnost in učinkovitost fondaparinuksa v odmerku 2,5 mg enkrat na dan v primerjavi z običajnim zdravljenjem (placebo (47 %) ali UFH (53 %)) pri približno 12.000 bolnikih s STEMI. Vsi bolniki so bili standardno zdravljeni za STEMI, vključno s primarno PCI (31 %), trombolitiki (45 %) ali brez reperfuzije (24 %). 84 % s trombolitikom zdravljenih bolnikov se je zdravilo s fibrinsko nespecifičnim zdravilom (predvsem streptokinazo). Zdravljenje s fondaparinuksom je v povprečju trajalo 6,2 dni. Povprečna starost bolnikov je bila 61 let. Približno 40 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let. Približno 40 % bolnikov je imelo blago ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 50 do < 80 ml/min), približno 14 % bolnikov pa zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 do < 50 ml/min).

Primarni vrednoteni opazovani dogodek je bil sestavljen iz smrtnega izida in ponovitve miokardnega infarkta (re-MI) v 30 dneh po randomizaciji. Do 30. dne se je smrtnost/pojavnost re-MI pomembno zmanjšala z 11,1 % v kontrolni skupini na 9,7 % v skupini, ki je prejela fondaparinuks (razmerje tveganja 0,86, 95 % interval zaupanja, 0,77; 0,96, $p = 0,008$). Pri vnaprej določenih skupinah pri katerih so fondaparinuks primerjali s placebom (to je bolniki, ki so se zdravili s fibrinsko nespecifičnimi litiki (77,3%), brez reperfuzije (22 %), fibrinsko specifičnimi litiki (0,3 %) primarno PCI (0,4 %)) se je smrtnost/pojavnost re-MI do 30. dne pomembno zmanjšala s 14,0 % pri placebu na 11,3 % (razmerje tveganja 0,80, 95 % interval zaupanja, 0,69;0,93, $p = 0,003$). Pri vnaprej določeni skupini, pri kateri so fondaparinuks primerjali z UFH (bolniki, zdravljeni s primarno PCI (58,5 %), fibrinsko specifičnimi litiki (13 %), fibrinsko nespecifičnimi litiki (2,6) in brez reperfuzije (25,9)), se učinka fondaparinuksa in UFH na zmanjšanje smrtnosti/pojavnosti re-MI do 30. dne nista statistično pomembno razlikovala, in sicer sta bila 8,3 % za fondaparinuks in 8,7 % za UFH (razmerje tveganja 0,94, 95 % interval zaupanja, 0,79;1,11 $p = 0,460$). Vendar pa se je v tej podskupini pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena tromboliza ali reperfuzija ni bila izvedena (to je bolniki pri katerih ni bila izvedena primarna PCI) smrtnost/pojavnost re-MI do 30. dne pomembno zmanjšala s 14,3 % pri UFH na 11,5 % pri fondaparinuksu (razmerje tveganja 0,79, 95 % interval zaupanja, 0,64;0,98, $p = 0,03$).

Do 30. dne se je pomembno zmanjšala tudi smrtnost iz kateregakoli vzroka – z 8,9 % v kontrolni skupini na 7,8 % v skupini, ki je prejela fondaparinuks (razmerje tveganja 0,87, 95 % interval zaupanja, 0,77;0,98, $p = 0,02$). Razlika v smrtnosti je bila statistično pomembna v skupini 1 (primerjava s placebom), ne pa tudi v skupini 2 (primerjava z UHF). Korist fondaparinuksa pri zmanjšanju umrljivosti se je ohranila do konca spremljanja na 180. dan.

Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena revaskularizacija s trombolitikom, je fondaparinuks do 30. dne pomembno zmanjšal smrtnost/pojavnost re-MI iz 13,6 % v kontrolni skupini na 10,9 % (razmerje tveganja 0,79, 95 % interval zaupanja, 0,68;0,93, $p = 0,003$). Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena začetna reperfuzija, je fondaparinuks pomembno zmanjšal smrtnost/pojavnost re-MI do 30. dne iz 15 % v kontrolni skupini na 12,1 % (razmerje tveganja 0,79, 95 % interval zaupanja, 0,65;0,97, $p = 0,023$). Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena primarna PCI niso opazili statistično pomembne razlike pri smrtnosti/pojavnosti re-MI do 30. dne med obema skupinama [6,0 % v skupini, ki je prejela fondaparinuks v primerjavi s 4,8 % v kontrolni skupini; razmerje tveganja 1,26, 95 % interval zaupanja, 0,96, 1,66].

Hujša krvavitev se je do 9. dne pojavila pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili s fondaparinuksom in 1,4 % bolnikov v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so prejeli trombolitik, se je hujša krvavitev pojavila pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli fondaparinuks in 2,0 % bolnikov v kontrolni skupini. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena začetna reperfuzija je bila pojavnost hujše krvavitve 1,2 % za fondaparinuks v primerjavi z 1,5 % za kontrolo. Pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena primarna PCI, je bila pojavnost hujše krvavitve 1,0 % pri fondaparinuksu in 0,4 % pri kontroli.

Pri vnaprej določenih podskupinah, kot so starostniki, bolniki z okvaro ledvic, vrsta sočasnega zaviralca agregacije trombocitov (acetilsalicilna kislina, tienopiridini) sta bili učinkovitost in pojavnost hujših krvavitev konsistentni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti $C_{\max}$ v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri zdravih starejših osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po subkutanem odmerku enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem $C_{\max}$ in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na ATIII, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Presnova

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Otroci - Uporabe fondaparinuksa pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let z ortopedskimi operacijami, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min) je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi Kavkazijci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in kavkaškimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Jetrna okvara - Farmakokinetika fondaparinuksa pri jetrnih okvarah ni bila ovrednotena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Zaradi omejene izpostavljenosti so študije na živalih nezadostne za oceno toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Če se fondaparinuks doda v minibag z 0,9 % fiziološko raztopino, je najbolje, da se ga infundira takoj, vendar pa se ga pri sobni temperaturi lahko shranjuje do 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz bromobutilnega ali klorobutilnega elastomera.

Quixidar je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom modre barve. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo. Pri intravenski aplikaciji je treba zdravilo aplicirati preko obstoječe intravenske linije, bodisi neposredno bodisi v manjšem volumnu 0,9 % fiziološke raztopine (25 ali 50 ml) v minibagu.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve.

Napotki za subkutano samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Zaščitni sistem injekcijske igle na Quixidar napolnjeni injekcijski brizgi je oblikovan kot samodejni varnostni sistem za zaščito pred vbodom z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 21. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Quixidar 5 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 5 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,4 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi: Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne globoke venske tromboze (DVT) in zdravljenje akutne pljučne embolije (PE), razen pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali bolnikih, pri katerih je potrebna tromboliza ali pljučna embolektomija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 7,5 mg (bolniki s telesno maso ≥ 50 , ≤ 100 kg) enkrat na dan, apliciran s subkutano injekcijo. Za bolnike s telesno maso < 50 kg je priporočeni odmerek 5 mg. Za bolnike s telesno maso > 100 kg je priporočeni odmerek 10 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 5 dni in dokler se ne vzpostavi primerna peroralna antikoagulacija (internacionalno normalizirano razmerje 2 do 3). Čimprej, navadno pa v prvih 72 urah, je treba uvesti sočasno peroralno antikoagulantno zdravljenje. Povprečno trajanje uporabe v kliničnih preskušanjih je bilo 7 dni, klinične izkušnje z zdravljenjem, ki bi trajalo dlje kot 10 dni, so omejene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba fondaparinuks uporabljati previdno, ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Pri bolnikih z zmernimi okvarami ledvic je treba fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. V tej podskupini lahko po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) fondaparinuksa ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro naj se fondaparinuks uporablja previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Z zdravljenjem hemodinamsko nestabilnih bolnikov s fondaparinuksom so izkušnje omejene. Nikakršnih izkušenj ni na voljo z bolniki, pri katerih je potrebna tromboliza, embolektomija ali vstavev filtra v veno kavo.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov < 50.000/mm³), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Tako kot velja za druga antikoagulantna sredstva, je treba fondaparinuks previdno uporabljati pri bolnikih, ki so pred nedavnim (< 3 dni) imeli operacijo, to pa šele po tistem, ko vzpostavimo kirurško hemostazo.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Med zdravljenjem VTE je potrebno sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K v skladu s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih, ki dobivajo fondaparinuks za zdravljenje VTE, ne za profilakso, uporaba spinalne/epiduralne anestezije v primeru kirurških postopkov ni dovoljena.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Incidence krvavitev pri bolnikih na priporočeni shemi zdravljenja DVT ali PE in starih < 65 let, 65-75 let oziroma > 75 let so bile 3,0 %, 4,5 % oziroma

6,5 %. Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,5 %, 3,6 % oziroma 8,3 %, medtem ko so bile incidence pri bolnikih na priporočeni shemi UFH za zdravljenje PE, 5,5 %, 6,6 % oziroma 7,4 %. Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg so klinične izkušnje omejene. V tej skupini je treba fondaparinuks previdno uporabljati v dnevnem odmerku 5 mg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Nevarnost krvavitve narašča z naraščajočo ledvično okvaro. Znano je, da se fondaparinuks izloča večinoma skozi ledvici. Incidence krvavitev pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo za zdravljenje DVT ali PE in so imeli normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro, zmerno ledvično okvaro oziroma hudo ledvično okvaro, so bile 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) oziroma 14,5 % (8/55). Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so bili na priporočeni shemi enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) oziroma 11,1 % (2/18), pri bolnikih na priporočeni shemi nefrakcioniranega heparina za zdravljenje PE, pa so bile 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) oziroma 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks je pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min) kontraindiciran, pri bolnikih z zmernimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina 30-50 ml/min) pa ga je treba uporabljati previdno. Trajanje zdravljenja ne sme preseči trajanja, ovrednotenega med kliničnim preskušanjem (povprečno 7 dni) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. Pri teh bolnikih je treba fondaparinuks previdno uporabljati. Po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku lahko na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Uporabo fondaparinuksa je treba skrbno pretehtati zaradi zvečane nevarnosti krvavitve, ki je posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (HIT) tipa II. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah, opravljenih s fondaparinuksom, peroralni antikoagulant (varfarin) niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa; pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na spremljano antikoagulantno aktivnost (INR) varfarina.

Trombocitni inhibitorji (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa. Pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na čas krvavitve ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Klinični podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fondaparinuksa so ovrednotili pri 2.517 bolnikih, zdravljenih zaradi venske trombembolije s fondaparinuksom, povprečno 7 dni dolgo. Najpogostejši neželeni učinki so bili zapleti s krvavitvami (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, o katerih so poročali raziskovalci in za katere je možna vsaj majhna povezava s fondaparinuksom, so navedeni v skupinah glede na pogostnost (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $\leq 1/10.000$) in organski sistem v padajočem vrstnem redu po resnosti.

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije (VTE)¹
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Pogosti:</i> krvavitve (gastrointestinalne, hematurija, hematoma, epistaksa, hemoptiza, krvavitve iz maternice in nožnice, hemartroza, očesne krvavitve, purpura, modrice) <i>Občasni:</i> anemija, trombocitopenija <i>Redki:</i> druge krvavitve (hepatične, retroperitonealne, intrakranialne/intracerebralne), trombocitemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>Redki:</i> alergijska reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>Redki:</i> zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ²
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>Občasni:</i> glavobol <i>Redki:</i> omotica
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>Občasni:</i> navzea, bruhanje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>Občasni:</i> nenormalno delovanje jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<i>Redki:</i> eritemski izpuščaj
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<i>Občasni:</i> bolečina, edem <i>Redki:</i> reakcija na mestu injiciranja

(1) Posamezni neželeni učinki niso upoštevani, razen če so bili medicinsko pomembni.

(2) Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokislina, ipd.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidota za fondaparinuks ne poznamo.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitev zdravljenja in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmaferza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki

Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (antitrombin). S selektivno vezavo na antitrombin fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo faktorja Xa z antitrombinom. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju, fondaparinuks ne vpliva, v klinično pomembnem obsegu, na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost. V večjih odmerkih se lahko pojavijo zmerne spremembe aPTT. Pri 10-miligramskem odmerku, ki so ga uporabljali v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni pomembno vplival na antikoagulacijsko aktivnost (INR) varfarina.

Fondaparinuks ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo.

Klinične študije

Klinični program za fondaparinuks pri zdravljenju venske tromboembolije je bil oblikovan, da bi dokazal učinkovitost fondaparinuksa za zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE). V kontroliranih kliničnih študijah faze II in III so proučevali več kot 4.874 bolnikov.

Zdravljenje globoke venske tromboze

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri bolnikih s potrjeno diagnozo akutne simptomatske DVT so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan primerjali z natrijevim enoksaparinatom v odmerku 1 mg/kg s.c. dvakrat na dan. Zdravili so vsega skupaj 2.192 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 26 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljene skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od enoksaparina (pogostosti VTE 3,9 % oziroma 4,1 %).

Večjo krvavitv v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,1 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,2 % tistih z enoksaparinom.

Zdravljenje pljučne embolije

Randomizirano, odprto klinično preskušanje so opravili pri bolnikih z akutno simptomatsko PE. Diagnozo so potrdili z objektivnimi preiskavami (slikanje pljuč, pljučna angiografija ali spiralno slikanje CT). Bolnike, pri katerih so bili potrebni tromboliza ali embolektomija ali filter v veni kavi, so izključili. Randomizirani bolniki so smeli biti predhodno zdravljeni z UFH med presejalno fazo, bolnike, ki so bili več kot 24 ur zdravljeni s terapevtskim odmerkom antikoagulantnega sredstva, in tiste z neobvladano hipertenzijo, pa so izključili. Primerjali so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan z i.v. bolusom nefrakcioniranega heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija, prilagojena tako, da se je vzdrževala 1,5-2,5-kratna kontrolna vrednost aPTT. Zdravili so vsega skupaj 2.184 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 22 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljene skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, navadno uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od nefrakcioniranega heparina (pogostosti VTE 3,8 % oziroma 5,0 %).

Večjo krvavitev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,3 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,1 % tistih z nefrakcioniranim heparinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika natrijevega fondaparinuksa temelji na plazemskih koncentracijah fondaparinuksa, kvantitativno izmerjenih z aktivnostjo proti faktorju Xa. Za kalibracijo testa anti-Xa se lahko uporabi samo fondaparinuks (mednarodni standardi heparina ali LMWH za ta namen niso primerni). Zato koncentracijo fondaparinuksa izražamo v miligramih (mg).

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti $C_{\max}$ v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših zdravih osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem $C_{\max}$ in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pri zdravljenju DVT in PE so pri bolnikih, ki so dobivali fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa 50 do vključno 100 kg) in 10 mg (telesna masa > 100 kg) enkrat na dan, za telesno maso prilagojeni odmerki povzročili podobno izpostavljenost po vseh kategorijah telesne mase. Srednje (CV%) ocene farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z VTE, ki so prejeli predlagano shemo odmerjanja fondaparinuksa enkrat na dan, so: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Ustrezna 5. in 95. percentil sta 0,97 in 1,92 za $C_{\max}$ (mg/l) in 0,24 in 0,95 za $C_{\min}$ (mg/l).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s trombocitnim faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na antitrombin, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Presnova

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Otroci - Uporabe fondaparinuksa pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi belci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in belopoltimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Jetrna okvara - Farmakokinetika fondaparinuksa pri jetrnih okvarah ni bila ovrednotena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije s ponavljajočimi odmerki in študije reproduktivne toksičnosti niso razkrile nikakršnega posebnega tveganja, zaradi omejene izpostavljenosti pri raziskovani živalski vrsti pa niso zadostno dokumentirale varnostnih mej.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz klorobutilnega elastomera.

Quixidar 5 mg/0,4 ml je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg z oranžnim samodejnim varnostnim sistemom. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve.

Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Quixidar napolnjena injekcijska brizga je oblikovana z avtomatičnim sistemom zaščite pred iglo, da preprečimo vbodne poškodbe z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 21. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 7,5 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi: Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne globoke venske tromboze (DVT) in zdravljenje akutne pljučne embolije (PE), razen pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali bolnikih, pri katerih je potrebna tromboliza ali pljučna embolektomija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 7,5 mg (bolniki s telesno maso ≥ 50 , ≤ 100 kg) enkrat na dan, apliciran s subkutano injekcijo. Za bolnike s telesno maso < 50 kg je priporočeni odmerek 5 mg. Za bolnike s telesno maso > 100 kg je priporočeni odmerek 10 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 5 dni in dokler se ne vzpostavi primerna peroralna antikoagulacija (internacionalno normalizirano razmerje 2 do 3). Čimprej, navadno pa v prvih 72 urah, je treba uvesti sočasno peroralno antikoagulantno zdravljenje. Povprečno trajanje uporabe v kliničnih preskušanjih je bilo 7 dni, klinične izkušnje z zdravljenjem, ki bi trajalo dlje kot 10 dni, so omejene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba fondaparinuks uporabljati previdno, ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Pri bolnikih z zmernimi okvarami ledvic je treba fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. V tej podskupini lahko po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) fondaparinuksa ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetрна okvara - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro naj se fondaparinuks uporablja previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Z zdravljenjem hemodinamsko nestabilnih bolnikov s fondaparinuksom so izkušnje omejene. Nikakršnih izkušenj ni na voljo z bolniki, pri katerih je potrebna tromboliza, embolektomija ali vstavev filtra v veno kavo.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Tako kot velja za druga antikoagulantna sredstva, je treba fondaparinuks previdno uporabljati pri bolnikih, ki so pred nedavnim (< 3 dni) imeli operacijo, to pa šele po tistem, ko vzpostavimo kirurško hemostazo.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Med zdravljenjem VTE je potrebno sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K v skladu s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih, ki dobivajo fondaparinuks za zdravljenje VTE, ne za profilakso, uporaba spinalne/epiduralne anestezije v primeru kirurških postopkov ni dovoljena.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Incidence krvavitev pri bolnikih na priporočeni shemi zdravljenja DVT ali PE in starih < 65 let, 65-75 let oziroma > 75 let so bile 3,0 %, 4,5 % oziroma

6,5 %. Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,5 %, 3,6 % oziroma 8,3 %, medtem ko so bile incidence pri bolnikih na priporočeni shemi UFH za zdravljenje PE, 5,5 %, 6,6 % oziroma 7,4 %. Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg so klinične izkušnje omejene. V tej skupini je treba fondaparinuks previdno uporabljati v dnevnem odmerku 5 mg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Nevarnost krvavitve narašča z naraščajočo ledvično okvaro. Znano je, da se fondaparinuks izloča večinoma skozi ledvici. Incidence krvavitev pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo za zdravljenje DVT ali PE in so imeli normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro, zmerno ledvično okvaro oziroma hudo ledvično okvaro, so bile 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) oziroma 14,5 % (8/55). Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so bili na priporočeni shemi enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) oziroma 11,1 % (2/18), pri bolnikih na priporočeni shemi nefrakcioniranega heparina za zdravljenje PE, pa so bile 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) oziroma 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks je pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min) kontraindiciran, pri bolnikih z zmernimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina 30-50 ml/min) pa ga je treba uporabljati previdno. Trajanje zdravljenja ne sme preseči trajanja, ovrednotenega med kliničnim preskušanjem (povprečno 7 dni) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. Pri teh bolnikih je treba fondaparinuks previdno uporabljati. Po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku lahko na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Uporabo fondaparinuksa je treba skrbno pretehtati zaradi zvečane nevarnosti krvavitve, ki je posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (HIT) tipa II. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah, opravljenih s fondaparinuksom, peroralni antikoagulant (varfarin) niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa; pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na spremljano antikoagulantno aktivnost (INR) varfarina.

Trombocitni inhibitorji (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa. Pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na čas krvavitve ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Klinični podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fondaparinuksa so ovrednotili pri 2.517 bolnikih, zdravljenih zaradi venske trombembolije s fondaparinuksom, povprečno 7 dni dolgo. Najpogostejši neželeni učinki so bili zapleti s krvavitvami (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, o katerih so poročali raziskovalci in za katere je možna vsaj majhna povezava s fondaparinuksom, so navedeni v skupinah glede na pogostnost (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $\leq 1/10.000$) in organski sistem v padajočem vrstnem redu po resnosti.

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije (VTE)¹
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Pogosti:</i> krvavitve (gastrointestinalne, hematurija, hematoma, epistaksa, hemoptiza, krvavitve iz maternice in nožnice, hemartroza, očesne krvavitve, purpura, modrice) <i>Občasni:</i> anemija, trombocitopenija <i>Redki:</i> druge krvavitve (hepatične, retroperitonealne, intrakranialne/intracerebralne), trombocitemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>Redki:</i> alergijska reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>Redki:</i> zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ²
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>Občasni:</i> glavobol <i>Redki:</i> omotica
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>Občasni:</i> navzea, bruhanje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>Občasni:</i> nenormalno delovanje jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<i>Redki:</i> eritemski izpuščaj
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<i>Občasni:</i> bolečina, edem <i>Redki:</i> reakcija na mestu injiciranja

(1) Posamezni neželeni učinki niso upoštevani, razen če so bili medicinsko pomembni.

(2) Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokislina, ipd.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidota za fondaparinuks ne poznamo.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitve zdravljenja in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmaferenza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki

Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (antitrombin). S selektivno vezavo na antitrombin fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo faktorja Xa z antitrombinom. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju, fondaparinuks ne vpliva, v klinično pomembnem obsegu, na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost. V večjih odmerkih se lahko pojavijo zmerne spremembe aPTT. Pri 10-miligramskem odmerku, ki so ga uporabljali v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni pomembno vplival na antikoagulacijsko aktivnost (INR) varfarina.

Fondaparinuks ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo.

Klinične študije

Klinični program za fondaparinuks pri zdravljenju venske tromboembolije je bil oblikovan, da bi dokazal učinkovitost fondaparinuksa za zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE). V kontroliranih kliničnih študijah faze II in III so proučevali več kot 4.874 bolnikov.

Zdravljenje globoke venske tromboze

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri bolnikih s potrjeno diagnozo akutne simptomatske DVT so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan primerjali z natrijevim enoksaparinatom v odmerku 1 mg/kg s.c. dvakrat na dan. Zdravili so vsega skupaj 2.192 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 26 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljene skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od enoksaparina (pogostosti VTE 3,9 % oziroma 4,1 %).

Večjo krvavitv v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,1 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,2 % tistih z enoksaparinom.

Zdravljenje pljučne embolije

Randomizirano, odprto klinično preskušanje so opravili pri bolnikih z akutno simptomatsko PE. Diagnozo so potrdili z objektivnimi preiskavami (slikanje pljuč, pljučna angiografija ali spiralno slikanje CT). Bolnike, pri katerih so bili potrebni tromboliza ali embolektomija ali filter v veni kavi, so izključili. Randomizirani bolniki so smeli biti predhodno zdravljeni z UFH med presejalno fazo, bolnike, ki so bili več kot 24 ur zdravljeni s terapevtskim odmerkom antikoagulantnega sredstva, in tiste z neobvladano hipertenzijo, pa so izključili. Primerjali so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa > 50 kg, ≤ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan z i.v. bolusom nefrakcioniranega heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija, prilagojena tako, da se je vzdrževala 1,5-2,5-kratna kontrolna vrednost aPTT. Zdravili so vsega skupaj 2.184 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 22 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljene skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, navadno uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od nefrakcioniranega heparina (pogostosti VTE 3,8 % oziroma 5,0 %).

Večjo krvavitev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,3 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,1 % tistih z nefrakcioniranim heparinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika natrijevega fondaparinuksa temelji na plazemskih koncentracijah fondaparinuksa, kvantitativno izmerjenih z aktivnostjo proti faktorju Xa. Za kalibracijo testa anti-Xa se lahko uporabi samo fondaparinuks (mednarodni standardi heparina ali LMWH za ta namen niso primerni). Zato koncentracijo fondaparinuksa izražamo v miligramih (mg).

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti $C_{\max}$ v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših zdravih osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem $C_{\max}$ in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pri zdravljenju DVT in PE so pri bolnikih, ki so dobivali fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa 50 do vključno 100 kg) in 10 mg (telesna masa > 100 kg) enkrat na dan, za telesno maso prilagojeni odmerki povzročili podobno izpostavljenost po vseh kategorijah telesne mase. Srednje (CV%) ocene farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z VTE, ki so prejeli predlagano shemo odmerjanja fondaparinuksa enkrat na dan, so: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Ustrezna 5. in 95. percentil sta 0,97 in 1,92 za $C_{\max}$ (mg/l) in 0,24 in 0,95 za $C_{\min}$ (mg/l).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s trombocitnim faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na antitrombin, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Presnova

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Otroci - Uporabe fondaparinuksa pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi belci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in belopoltimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Jetrna okvara - Farmakokinetika fondaparinuksa pri jetrnih okvarah ni bila ovrednotena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije s ponavljajočimi odmerki in študije reproduktivne toksičnosti niso razkrile nikakršnega posebnega tveganja, zaradi omejene izpostavljenosti pri raziskovani živalski vrsti pa niso zadostno dokumentirale varnostnih mej.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz klorobutilnega elastomera.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg s škrlatnim samodejnim varnostnim sistemom. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve.

Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Quixidar napolnjena injekcijska brizga je oblikovana z avtomatičnim sistemom zaščite pred iglo, da preprečimo vbodne poškodbe z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 21. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Quixidar 10 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje, napolnjena injekcijska brizga

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,8 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi: Vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne globoke venske tromboze (DVT) in zdravljenje akutne pljučne embolije (PE), razen pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali bolnikih, pri katerih je potrebna tromboliza ali pljučna embolektomija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek fondaparinuksa je 7,5 mg (bolniki s telesno maso ≥ 50 , ≤ 100 kg) enkrat na dan, apliciran s subkutano injekcijo. Za bolnike s telesno maso < 50 kg je priporočeni odmerek 5 mg. Za bolnike s telesno maso > 100 kg je priporočeni odmerek 10 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 5 dni in dokler se ne vzpostavi primerna peroralna antikoagulacija (internacionalno normalizirano razmerje 2 do 3). Čimprej, navadno pa v prvih 72 urah, je treba uvesti sočasno peroralno antikoagulantno zdravljenje. Povprečno trajanje uporabe v kliničnih preskušanjih je bilo 7 dni, klinične izkušnje z zdravljenjem, ki bi trajalo dlje kot 10 dni, so omejene.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba fondaparinuks uporabljati previdno, ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara - Pri bolnikih z zmernimi okvarami ledvic je treba fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. V tej podskupini lahko po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) fondaparinuksa ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara - Prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro naj se fondaparinuks uporablja previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci - Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba fondaparinuksa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Fondaparinuks se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjavati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. Da se prepreči izgubo zdravila, pri uporabi napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem ne odstranjujte zračnih mehurčkov. Iglo je treba uvesti po celi dolžini navpično v kožno gubo, ki se jo drži s palcem in kazalcem; kožno gubo se mora držati ves čas injiciranja.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Sveža klinično pomembna krvavitev.
- Akutni bakterijski endokarditis.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fondaparinuks je namenjen samo za subkutano uporabo. Ne injicirajte ga intramuskularno.

Z zdravljenjem hemodinamsko nestabilnih bolnikov s fondaparinuksom so izkušnje omejene. Nikakršnih izkušenj ni na voljo z bolniki, pri katerih je potrebna tromboliza, embolektomija ali vstavev filtra v veno kavo.

Krvavitev

Fondaparinuks moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, kot so bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi (npr. število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$), bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov.

Tako kot velja za druga antikoagulantna sredstva, je treba fondaparinuks previdno uporabljati pri bolnikih, ki so pred nedavnim (< 3 dni) imeli operacijo, to pa šele po tistem, ko vzpostavimo kirurško hemostazo.

Sočasno s fondaparinuksom ne smemo uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev. Med te učinkovine spadajo dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparin (LMWH). Med zdravljenjem VTE je potrebno sočasno zdravljenje z antagonistom vitamina K v skladu s podatki v poglavju 4.5. Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfpirazon, tiklopidin ali klopidoogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben nadzor.

Spinalna / Epiduralna anestezija

Pri bolnikih, ki dobivajo fondaparinuks za zdravljenje VTE, ne za profilakso, uporaba spinalne/epiduralne anestezije v primeru kirurških postopkov ni dovoljena.

Starejši bolniki

Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve. Ledvična funkcija s starostjo na splošno upada, zato je lahko pri starejših bolnikih zmanjšano izločanje in povečana izpostavljenost fondaparinuksu (glejte poglavje 5.2). Incidence krvavitev pri bolnikih na priporočeni shemi zdravljenja DVT ali PE in starih < 65 let, 65-75 let oziroma > 75 let so bile 3,0 %, 4,5 % oziroma

6,5 %. Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,5 %, 3,6 % oziroma 8,3 %, medtem ko so bile incidence pri bolnikih na priporočeni shemi UFH za zdravljenje PE, 5,5 %, 6,6 % oziroma 7,4 %. Pri starejših bolnikih moramo fondaparinuks uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Majhna telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg so klinične izkušnje omejene. V tej skupini je treba fondaparinuks previdno uporabljati v dnevnem odmerku 5 mg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Nevarnost krvavitve narašča z naraščajočo ledvično okvaro. Znano je, da se fondaparinuks izloča večinoma skozi ledvici. Incidence krvavitev pri bolnikih, ki so prejeli priporočeno shemo za zdravljenje DVT ali PE in so imeli normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro, zmerno ledvično okvaro oziroma hudo ledvično okvaro, so bile 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) oziroma 14,5 % (8/55). Ustrezne incidence pri bolnikih, ki so bili na priporočeni shemi enoksaparina za zdravljenje DVT, so bile 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) oziroma 11,1 % (2/18), pri bolnikih na priporočeni shemi nefrakcioniranega heparina za zdravljenje PE, pa so bile 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) oziroma 10,7 % (3/28).

Fondaparinuks je pri hudih ledvičnih okvarah (očistek kreatinina < 30 ml/min) kontraindiciran, pri bolnikih z zmernimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina 30-50 ml/min) pa ga je treba uporabljati previdno. Trajanje zdravljenja ne sme preseči trajanja, ovrednotenega med kliničnim preskušanjem (povprečno 7 dni) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

S podskupino bolnikov, ki imajo tako preveliko telesno maso (> 100 kg) kot tudi zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min), nimamo nobenih izkušenj. Pri teh bolnikih je treba fondaparinuks previdno uporabljati. Po začetnem 10-miligramskem dnevnem odmerku lahko na podlagi farmakokinetičnega modeliranja preudarimo možnost zmanjšanja dnevnega odmerka na 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Huda jetrna okvara

Uporabo fondaparinuksa je treba skrbno pretehtati zaradi zvečane nevarnosti krvavitve, ki je posledica pomanjkanja koagulacijskih faktorjev pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Fondaparinuks se ne veže na trombocitni faktor 4 in ne reagira navzkrižno s serumom bolnikov s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (HIT) tipa II. Učinkovitosti in varnosti fondaparinuksa pri bolnikih s HIT tipa II niso formalno proučevali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuksa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah, opravljenih s fondaparinuksom, peroralni antikoagulanti (varfarin) niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa; pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na spremljano antikoagulantno aktivnost (INR) varfarina.

Trombocitni inhibitorji (acetilsalicilna kislina), NSAID (piroksikam) in digoksin niso medsebojno delovali s farmakokinetiko fondaparinuksa. Pri 10-miligramskem odmerku, uporabljanem v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni vplival na čas krvavitve ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino ali piroksikamom, niti na farmakokinetiko digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Klinični podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zaradi omejene izpostavljenosti izsledki študij na živalih o vplivu na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj niso zadostni. Fondaparinuksa nosečnicam ne smemo predpisovati, razen kadar je nedvoumno potrebno.

Fondaparinuks se pri podganah izloča v mleko, ni pa znano, ali se izloča tudi pri človeku. Med zdravljenjem s fondaparinuksom se dojenja ne priporoča. Vendar je peroralna absorpcija pri dojenčku le malo verjetna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Varnost fondaparinuksa so ovrednotili pri 2.517 bolnikih, zdravljenih zaradi venske trombembolije s fondaparinuksom, povprečno 7 dni dolgo. Najpogostejši neželeni učinki so bili zapleti s krvavitvami (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, o katerih so poročali raziskovalci in za katere je možna vsaj majhna povezava s fondaparinuksom, so navedeni v skupinah glede na pogostnost (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; zelo redki $\leq 1/10.000$) in organski sistem v padajočem vrstnem redu po resnosti.

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi venske trombembolije (VTE)¹
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Pogosti:</i> krvavitve (gastrointestinalne, hematurija, hematom, epistaksa, hemoptiza, krvavitve iz maternice in nožnice, hemartroza, očesne krvavitve, purpura, modrice) <i>Občasni:</i> anemija, trombocitopenija <i>Redki:</i> druge krvavitve (hepatične, retroperitonealne, intrakranialne/intracerebralne), trombocitemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>Redki:</i> alergijska reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>Redki:</i> zvišanje vrednosti neproteinskega dušika (Npn) ²
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>Občasni:</i> glavobol <i>Redki:</i> omotica
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>Občasni:</i> navzea, bruhanje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>Občasni:</i> nenormalno delovanje jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<i>Redki:</i> eritemski izpuščaj
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<i>Občasni:</i> bolečina, edem <i>Redki:</i> reakcija na mestu injiciranja

(1) Posamezni neželeni učinki niso upoštevani, razen če so bili medicinsko pomembni.

(2) Npn pomeni neproteinski dušik, kot na primer sečnina, sečna kislina, aminokislina, ipd.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki fondaparinuksa, ki so večji od priporočene sheme odmerjanja, lahko povečajo tveganje za krvavitve. Antidota za fondaparinuks ne poznamo.

Preveliko odmerjanje, ki je povezano z zapleti krvavenja, zahteva prekinitve zdravljenja in ugotavljanje osnovnega vzroka. Presoditi moramo o primerni terapiji, kot je kirurška hemostaza, nadomeščanje krvi, transfuzija sveže plazme in plazmaferenza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki

Oznaka ATC: B01AX05

Farmakodinamični učinki

Fondaparinuks je sintetični in selektivni zaviralec aktiviranega faktorja X (Xa). Antitrombotični učinek fondaparinuksa je rezultat selektivne inhibicije faktorja Xa preko antitrombina III (antitrombin). S selektivno vezavo na antitrombin fondaparinuks ojača (približno 300-krat) naravno nevtralizacijo faktorja Xa z antitrombinom. Nevtralizacija faktorja Xa prekine kaskado strjevanja krvi in zavre tako tvorbo trombina kot razvoj trombusa. Fondaparinuks ne deaktivira trombina (aktivirani faktor II) in nima učinka na trombocite.

V odmerkih, ki se uporabljajo pri zdravljenju, fondaparinuks ne vpliva, v klinično pomembnem obsegu, na rutinske koagulacijske teste v plazmi, kot so merjenje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), aktiviranega časa nastanka strdka (ACT) ali razmerja protrombinski čas (PT)/internacionalno normalizirano razmerje (INR), niti na čas krvavitve ali fibrinolitično aktivnost. V večjih odmerkih se lahko pojavijo zmerne spremembe aPTT. Pri 10-miligramskem odmerku, ki so ga uporabljali v študijah medsebojnega delovanja, fondaparinuks ni pomembno vplival na antikoagulacijsko aktivnost (INR) varfarina.

Fondaparinuks ne deluje navzkrižno s serumom bolnikov s heparinom inducirano trombocitopenijo.

Klinične študije

Klinični program za fondaparinuks pri zdravljenju venske tromboembolije je bil oblikovan, da bi dokazal učinkovitost fondaparinuksa za zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE). V kontroliranih kliničnih študijah faze II in III so proučevali več kot 4.874 bolnikov.

Zdravljenje globoke venske tromboze

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri bolnikih s potrjeno diagnozo akutne simptomatske DVT so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan primerjali z natrijevim enoksaparinatom v odmerku 1 mg/kg s.c. dvakrat na dan. Zdravili so vsega skupaj 2.192 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 26 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljene skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od enoksaparina (pogostosti VTE 3,9 % oziroma 4,1 %).

Večjo krvavitv v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,1 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,2 % tistih z enoksaparinom.

Zdravljenje pljučne embolije

Randomizirano, odprto klinično preskušanje so opravili pri bolnikih z akutno simptomatsko PE. Diagnozo so potrdili z objektivnimi preiskavami (slikanje pljuč, pljučna angiografija ali spiralno slikanje CT). Bolnike, pri katerih so bili potrebni tromboliza ali embolektomija ali filter v veni kavi, so izključili. Randomizirani bolniki so smeli biti predhodno zdravljeni z UFH med presejalno fazo, bolnike, ki so bili več kot 24 ur zdravljeni s terapevtskim odmerkom antikoagulantnega sredstva, in tiste z neobvladano hipertenzijo, pa so izključili. Primerjali so fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) ali 10 mg (telesna masa > 100 kg) s.c. enkrat na dan z i.v. bolusom nefrakcioniranega heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija, prilagojena tako, da se je vzdrževala 1,5-2,5-kratna kontrolna vrednost aPTT. Zdravili so vsega skupaj 2.184 bolnikov; bolnike iz obeh skupin so zdravili vsaj po 5 dni in do 22 dni dolgo (povprečno po 7 dni). Obe zdravljene skupini sta dobivali terapijo z antagonistom vitamina K, navadno uvedeno prej kot 72 ur po prvi aplikaciji proučevanega zdravila, ki se je nadaljevala 90 ± 7 dni, z rednimi popravki odmerka, da so dosegli INR 2-3. Končno stanje primarne učinkovitosti je bilo sestavljeno iz potrjene simptomatske recidivne neletalne VTE in smrtne VTE, o katerih so poročali do 97. dne. Dokazali so, da zdravljenje s fondaparinuksom ni bilo slabše od nefrakcioniranega heparina (pogostosti VTE 3,8 % oziroma 5,0 %).

Večjo krvavitev v začetnem obdobju zdravljenja so opazili pri 1,3 % bolnikov s fondaparinuksom in pri 1,1 % tistih z nefrakcioniranim heparinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika natrijevega fondaparinuksa temelji na plazemskih koncentracijah fondaparinuksa, kvantitativno izmerjenih z aktivnostjo proti faktorju Xa. Za kalibracijo testa anti-Xa se lahko uporabi samo fondaparinuks (mednarodni standardi heparina ali LMWH za ta namen niso primerni). Zato koncentracijo fondaparinuksa izražamo v miligramih (mg).

Absorpcija

Po subkutani uporabi se fondaparinuks popolno in hitro absorbira (absolutna biološka uporabnost 100 %). Po enkratni subkutani injekciji 2,5 mg fondaparinuksa mladim zdravim osebam je največja koncentracija v plazmi (povprečna $C_{\max}$ = 0,34 mg/l) dosežena v 2 urah po odmerjanju. Polovična vrednost povprečne vrednosti $C_{\max}$ v plazmi je dosežena v 25 minutah po odmerjanju.

Pri starejših zdravih osebah je farmakokinetika fondaparinuksa po subkutani uporabi odmerkov od 2 do 8 mg linearna. Po odmerjanju enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi doseženo po 3 do 4 dneh, z 1,3-kratnim povečanjem $C_{\max}$ in AUC.

Ocena povprečnih vrednosti (CV %) farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po kirurški zamenjavi kolka, ki so prejeli enkrat na dan 2,5 mg fondaparinuksa so: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) – 2,8 (18 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,14 (56 %). Pri bolnikih z zlomom kolka, povezanim z njihovo višjo starostjo, so plazemske koncentracije fondaparinuksa v stanju dinamičnega ravnovesja: $C_{\max}$ (mg/l) – 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) – 0,19 (58 %).

Pri zdravljenju DVT in PE so pri bolnikih, ki so dobivali fondaparinuks v odmerkih 5 mg (telesna masa < 50 kg), 7,5 mg (telesna masa 50 do vključno 100 kg) in 10 mg (telesna masa > 100 kg) enkrat na dan, za telesno maso prilagojeni odmerki povzročili podobno izpostavljenost po vseh kategorijah telesne mase. Srednje (CV%) ocene farmakokinetičnih parametrov za fondaparinuks v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z VTE, ki so prejeli predlagano shemo odmerjanja fondaparinuksa enkrat na dan, so: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) in $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Ustrezna 5. in 95. percentil sta 0,97 in 1,92 za $C_{\max}$ (mg/l) in 0,24 in 0,95 za $C_{\min}$ (mg/l).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fondaparinuksa je majhen (7-11 litrov). *In vitro* se fondaparinuks v veliki meri in specifično veže na antitrombinski protein z deležem vezave, ki je v smislu odvisnosti od odmerka odvisna od koncentracije v plazmi (98,6 % do 97,0 % v razponu koncentracije od 0,5 do 2 mg/l). Fondaparinuks se ne veže pomembno na druge proteine plazme, vključno s trombocitnim faktorjem 4 (PF4).

Fondaparinuks se ne veže pomembno na proteine plazme, razen na antitrombin, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih.

Presnova

Čeprav ni v celoti ovrednotena, ni dokazov za presnovo fondaparinuksa in zlasti ne za tvorbo aktivnih metabolitov.

Fondaparinuks *in vitro* ne zavira CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4). Zato ni pričakovati, da bi fondaparinuks medsebojno deloval z drugimi zdravili *in vivo* z zaviranjem metabolizma preko CYP.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je približno 17 ur pri zdravih mladih osebah in približno 21 ur pri zdravih starejših osebah. Fondaparinuks se izloča preko ledvic, 64 – 77 % v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Otroci - Uporabe fondaparinuksa pri otrocih niso proučevali.

Starejši bolniki - Delovanje ledvic lahko s starostjo upada, zato je lahko pri starejših zmanjšana zmogljivost izločanja fondaparinuksa. Pri bolnikih, > 75 let, ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je ocenjeni očistek plazme 1,2 do 1,4-krat manjši kot pri bolnikih, < 65 let. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Okvara ledvic - V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), ki so imeli ortopedsko operacijo in so dobivali fondaparinuks v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, je pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) plazemski očistek 1,2 do 1,4-krat manjši in v povprečju 2-krat manjši pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min). Pri hudi okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), je plazemski očistek približno 5-krat manjši kot pri normalnem delovanju ledvic. Pripadajoče vrednosti končnega razpolovnega časa so 29 h pri zmerni okvari in 72 h pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Podoben vzorec opazujejo pri zdravljenih bolnikih z DVT in PE.

Telesna masa - Plazemski očistek fondaparinuksa se povečuje s telesno maso (9 % povečanje na 10 kg).

Spol - Po izenačenju glede na telesno maso razlik med spoloma niso opazili.

Rasa - Prospektivno farmakokinetičnih razlik med rasami niso raziskovali. Vendar raziskave z zdravimi osebami v Aziji (Japonci) niso razkrile drugačnega farmakokinetičnega profila, kot ga imajo zdravi belci. Podobno niso opazili razlik v plazemskem očistku med temnopoltimi in belopoltimi bolniki po ortopedskih operacijah.

Jetrna okvara - Farmakokinetika fondaparinuksa pri jetrnih okvarah ni bila ovrednotena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije s ponavljajočimi odmerki in študije reproduktivne toksičnosti niso razkrile nikakršnega posebnega tveganja, zaradi omejene izpostavljenosti pri raziskovani živalski vrsti pa niso zadostno dokumentirale varnostnih mej.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska brizga (1 ml) iz stekla tipa I, s pritrjeno injekcijsko iglo G 27 x 12,7 mm in zaprta z batno zaporko iz klorobutilnega elastomera.

Quixidar 10 mg/0,8 ml je na voljo v pakiranjih z 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg z vijoličastim samodejnim varnostnim sistemom. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Subkutano injekcijo se daje na enak način kot s klasično injekcijsko brizgo.

Parenteralne raztopine moramo pred uporabo pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve.

Napotki za samoinjiciranje so navedeni v navodilu za uporabo.

Quixidar napolnjena injekcijska brizga je oblikovana z avtomatičnim sistemom zaščite pred iglo, da preprečimo vbodne poškodbe z iglo po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 21. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred začetkom trženja zdravila vzpostaviti sistem farmakovigilance, kot je navedeno v modulu 1.8.1. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom iz junija 2006 in ga vzdrževati ves čas trženja zdravila.

Načrt upravljanja tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, ki so določene v načrtu farmakovigilance, v skladu z verzijo 1.2 načrta upravljanja tveganja (RMP) v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vse naknadne dopolnitve načrta upravljanja tveganja, ki jih odobri Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP o sistemih za upravljanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini je treba dopolnjen načrt upravljanja tveganja predložiti sočasno z naslednjim periodičnim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Razen tega je dopolnjen načrt upravljanja tveganja treba predložiti:

- če se pridobijo novi podatki, ki lahko vplivajo na trenutne podatke o varnosti, načrt farmakovigilance ali dejavnosti za zmanjševanje tveganja.
- v 60 dneh, po pomembnem novem spoznanju (farmakovigilančnem ali za zmanjšanje tveganja).
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,3 ml) vsebuje 1,5 mg natrijevega fondaparinuksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/005 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/207/006 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/007 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/008 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 2,5 mg natrijevega fondaparinuksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana ali intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/001 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/207/002 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/003 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/004 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska številka {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injekcija
Na fondaparinuks

s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Quixidar 5 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,4 ml) vsebuje 5 mg natrijevega fondaparinuksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Telesna masa do 50 kg

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/009 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/207/010 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/011 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/018 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska številka {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekcija
Na fondaparinuks

s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,6 ml) vsebuje 7,5 mg natrijevega fondaparinuksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Telesna masa 50-100 kg.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/012 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/207/013 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/014 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/019 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska številka {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Quixidar 10 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuks

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml) vsebuje 10 mg natrijevega fondaparinuksa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev klorid, vodo za injekcije, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 7 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 10 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom
Raztopina za injiciranje, 20 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim varnostnim sistemom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Telesna masa nad 100 kg.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/207/015 - 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/207/016 - 7 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/017 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/02/207/020 - 20 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska številka {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekcija
Na fondaparinuks

S.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml raztopina za injiciranje natrijev fondaparinuks

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Quixidar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Quixidar
3. Kako uporabljati zdravilo Quixidar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Quixidar
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO QUIXIDAR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Quixidar je zdravilo, ki pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov v krvnih žilah (*antitrombotično zdravilo*).

Quixidar vsebuje sintetično učinkovino, imenovano natrijev fondaparinuks, ki zavre delovanje faktorja strjevanja krvi Xa ("deset-A") v krvi in tako prepreči razvoj neželenih krvnih strdkov (*trombozo*) v krvnih žilah.

Quixidar se uporablja za:

- preprečevanje tvorbe krvnih strdkov v žilah nog ali pljuč po ortopedskih operacijah (kot so operacije kolka ali kolen) ali po operacijah v trebušni votlini.
- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov med obdobjem in po obdobju omejene gibljivosti (imobilizacije) zaradi akutne bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO QUIXIDAR

Ne uporabljajte zdravila Quixidar:

- Če ste **alergični na** (*preobčutljivi za*) natrijev fondaparinuks ali katerikoli sestavino zdravila Quixidar.
- Če **prekomerno krvavite**.
- Če imate **bakterijsko okužbo srca**.
- Če imate **zelo hudo bolezen ledvic**.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**. V teh primerih zdravila Quixidar **ne** smete uporabljati.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Quixidar:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Quixidar morate svojemu zdravniku povedati:

- če imate tveganje za pojav nenadzorovane krvavitve, vključno z:
 - želodčno razjedo,
 - boleznijo strjevanja krvi,
 - nedavno **možgansko krvavitvijo** (*znotrajlobanjska krvavitev*),

- **nedavno operacijo** na možganih, hrbtenici ali očeh.
 - **Če imate hudo jetrno bolezen.**
 - **Če imate ledvično bolezen.**
 - **Če ste stari 75 let ali več.**
 - **Če ste težki manj kot 50 kg.**
- Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika.**

Otroci

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, uporabe zdravila Quixidar niso raziskovali.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali **katerokoli zdravilo**, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Quixidar ali pa zdravilo Quixidar vpliva na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Quixidar se ne sme predpisati nosečnicam, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Quixidar dojenje ni priporočljivo. Če ste **noseči**, mislite, da ste noseči ali **dojite**, o tem **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Quixidar

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO QUIXIDAR

Pri uporabi zdravila Quixidar natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek je 2,5 mg enkrat na dan v obliki injekcije vsak dan ob istem času.

Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1,5 mg enkrat na dan.

Kako uporabljati zdravilo Quixidar

- Zdravilo Quixidar si injicirajte pod kožo (*subkutano*), v kožno gubo v spodnjem predelu trebuha. Injekcijske brizge so napolnjene z natančnim odmerkom, ki ga potrebujete. Za odmerke 2,5 mg in 1,5 mg so na voljo različne injekcijske brizge. **Postopna navodila za uporabo se nahajajo na drugi strani tega navodila.**
- Ne injicirajte zdravila Quixidar v mišico.

Kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Quixidar

Zdravilo Quixidar morate uporabljati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, ker Quixidar preprečuje razvoj resnega zdravstvenega stanja.

Če ste injicirali prevelik odmerek zdravila Quixidar

Zaradi večje možnosti za pojav krvavitev se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Quixidar

- Odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.
- Če ste v dvomih, kaj storiti, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Quixidar ne prenehajte uporabljati brez zdravnikovega nasveta

Če prenehate uporabljati zdravilo prej, kot vam je predpisal zdravnik, ste v nevarnosti, da se vam v venah nog ali pljuč razvije krvni strdek. **Preden prenehate uporabljati zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Quixidar neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- **krvavitev** (na primer. iz rane na mestu operacije, razjede želodca, nosu, dlesni);
- **anemija** (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic).

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- nastanek modric ali oteklin (*edemi*);
- siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje;
- bolečine v prsih;
- zasoplost;
- kožni izpuščaj ali srbenje;
- izcedek iz rane na mestu operacije;
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje ali povečanje števila trombocitov (krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi);
- povečana aktivnost jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- alergijska reakcija;
- notranja krvavitev v možganih ali trebuhu;
- anksioznost ali zmedenost;
- glavobol;
- omedlevica ali omotica, nizek krvni tlak;
- zaspanost ali utrujenost;
- zardevanje;
- kašljanje;
- bolečine v nogah ali trebuhu;
- driska ali zaprtost;
- prebavne težave;
- povečane vrednosti bilirubina (substancia, ki nastaja v jetrih) v krvi;
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi.

V primeru pojava neželenih učinkov

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali nadležen, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA QUIXIDAR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Ne zamrzujte.
- Zdravila Quixidar ni treba shranjevati v hladilniku.

Ne uporabljajte zdravila Quixidar:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli;
- če ste v raztopini opazili kakršnekoli delce ali spremembo barve;

- če je injekcijska brizga poškodovana;
- če ste odprli injekcijsko brizgo in je niste takoj uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg:

Zdravila in injekcijskih brizg **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Quixidar

- Zdravilna učinkovina je 1,5 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,3 ml raztopine za injiciranje.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Zdravilo Quixidar ne vsebuje sestavin živalskega izvora.

Izgled zdravila Quixidar in vsebina pakiranja

Quixidar je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki je opremljena s samodejnim varnostnim sistemom za preprečevanje vbodnih poškodb z iglo po uporabi. Na voljo je v pakiranjih po 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velika Britanija

Izdelovalec:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
ninfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Sestavni deli varnostne brizge

- ① trden ščitnik igle
- ② pokrovček
- ③ bat
- ④ držalo za prste
- ⑤ varnostni tulec



Injekcijska brizga PRED UPORABO



Injekcijska brizga PO UPORABI



POSTOPNA NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA QUIXIDAR

Navodila za uporabo

1. Temeljito si umijte roke z milom in vodo in jih osušite z brisačo.

2. Iz škatle vzemite injekcijsko brizgo in preverite:

- da datum izteka roka uporabnosti še ni pretečen.
- če je raztopina bistra in brezbarvna ter ne vsebuje delcev.
- da injekcijska brizga še ni bila odprta ali poškodovana.

3. Udobno sedite ali ležite.

Izberite mesto na spodnjem predelu trebuha, vsaj 5 cm od popka (slika A).

Pri dajanju injekcij redno menjavajte levo in desno stran spodnjega predela trebuha. Na ta način boste preprečili pojav neugodja na mestu injiciranja.

Če injiciranje v spodnjem predelu trebuha ni možno, se posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom.



Slika A

4. Mesto injiciranja očistite z zložencem, namočenim v alkoholu.

5. V eno roko trdno primite telo injekcijske brizge.

Odstranite pokrovček, ki ščiti bat, tako da ga potegnete (slika B).

Pokrovček bata zavržite.



Slika B

6. Odstranite ščitnik igle tako, da ga najprej zavrtite, nato pa potegnite naravnost stran od telesa injekcijske brizge (slika C).

Ščitnik igle zavrzite.

Pomembna opomba

- **Ne dotikajte se igle** in pazite, da se igla pred injiciranjem ne dotakne nobene površine.
- Prisotnost majhnega zračnega mehurčka v injekcijski brizgi je normalna. **Pred injiciranjem zračnega mehurčka ne poskušajte odstraniti**, ker lahko pri tem izgubite tudi nekaj zdravila.



Slika C

7. Očiščeno kožo nežno stisnite, da nastane kožna guba.

Kožno gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem (slika D).



Slika D

8. Injekcijsko brizgo čvrsto primite za držalo za prste.

Celotno dolžino injekcijske igle zabodite v kožno gubo pod pravim kotom (slika E).



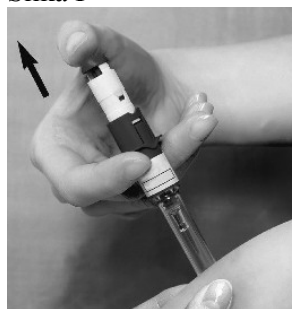
Slika E

9. S potiskanjem bata navzdol do konca injicirajte VSO vsebino injekcijske brizge. To aktivira samodejni zaščitni sistem igle (slika F).



Slika F

10. Popustite bat in igla se bo samodejno odstranila iz kože ter se umaknila v zaščitni tulec, kjer bo trajno zaprta (slika G).



Slika G

Uporabljene injekcijske brizge ne smete zavreči med gospodinjske odpadke. Injekcijsko brizgo zavrzite v skladu z navodili svojega zdravnika ali farmacevta.

NAVODILO ZA UPORABO

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje natrijev fondaparinuks

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Quixidar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Quixidar
3. Kako uporabljati zdravilo Quixidar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Quixidar
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO QUIXIDAR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Quixidar je zdravilo, ki pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov v krvnih žilah (antitrombotično zdravilo).

Quixidar vsebuje sintetično učinkovino, imenovano natrijev fondaparinuks, ki zavre delovanje faktorja strjevanja krvi Xa ("deset-A") v krvi in tako prepreči razvoj neželenih krvnih strdkov (*trombozo*) v krvnih žilah.

Quixidar se uporablja za:

- preprečevanje tvorbe krvnih strdkov v žilah nog ali pljuč po ortopedskih operacijah (kot so operacije kolka ali kolen) ali po operacijah v trebušni votlini.
- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov med obdobjem in po obdobju omejene gibljivosti (imobilizacije) zaradi akutne bolezni.
- zdravljenje nekaterih oblik srčnega infarkta in hude oblike angine pectoris (bolečine, ki je posledica zoženja arterij v srcu).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO QUIXIDAR

Ne uporabljajte zdravila Quixidar:

- Če ste **alergični na** (*preobčutljivi za*) natrijev fondaparinuks ali katerikoli sestavino zdravila Quixidar.
- Če **prekomerno krvavite**.
- Če imate **bakterijsko okužbo srca**.
- Če imate **zelo hudo bolezen ledvic**.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**. V teh primerih zdravila Quixidar **ne** smete uporabljati.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Quixidar:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Quixidar morate svojemu zdravniku povedati:

- če imate **tveganje za pojav nenadzorovane krvavitve**, vključno z:
 - želodčno razjedo,

- boleznijo strjevanja krvi,
- nedavno **možgansko krvavitvijo** (*znotrajlobanjska krvavitev*),
- **nedavno operacijo** na možganih, hrbtenici ali očeh.
- Če imate hudo jetrno bolezen.
- Če imate ledvično bolezen.
- Če ste stari 75 let ali več.
- Če ste težki manj kot 50 kg.

Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Otroci

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, uporabe zdravila Quixidar niso raziskovali.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali **katerokoli zdravilo**, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Quixidar ali pa zdravilo Quixidar vpliva na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Quixidar se ne sme predpisati nosečnicam, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Quixidar dojenje ni priporočljivo. Če ste **noseči**, mislite, da ste noseči ali **dojite**, o tem **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta**.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Quixidar

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO QUIXIDAR

Pri uporabi zdravila Quixidar natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek je 2,5 mg enkrat na dan v obliki injekcije vsak dan ob istem času.

Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1,5 mg enkrat na dan.

Kako uporabljati zdravilo Quixidar

- Zdravilo Quixidar si injicirajte pod kožo (*subkutano*), v kožno gubo v spodnjem predelu trebuha. Injekcijske brizge so napolnjene z natančnim odmerkom, ki ga potrebujete. Za odmerke 2,5 mg in 1,5 mg so na voljo različne injekcijske brizge. **Postopna navodila za uporabo se nahajajo na drugi strani tega navodila.** Pri zdravljenju nekaterih oblik srčnega infarkta vam lahko zdravstveno osebje prvi odmerek zdravila aplicira v žilo (*intravensko*).
- Ne injicirajte zdravila Quixidar v mišico.

Kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Quixidar

Zdravilo Quixidar morate uporabljati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, ker Quixidar preprečuje razvoj resnega zdravstvenega stanja.

Če ste injicirali prevelik odmerek zdravila Quixidar

Zaradi večje možnosti za pojav krvavitev se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Quixidar

- Odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.
- Če ste v dvomih, kaj storiti, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Quixidar ne prenehajte uporabljati brez zdravnikovega nasveta

Če prenehate uporabljati zdravilo prej, kot vam je predpisal zdravnik, ste v nevarnosti, da se vam v venah nog ali pljuč razvije krvni strdek. **Preden prenehate uporabljati zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Quixidar neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- **krvavitev** (npr. iz rane na mestu operacije, razjede želodca, nosu, dlesni);
- **anemija** (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic).

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- nastanek modric ali oteklina (*edemi*);
- siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje;
- bolečine v prsih;
- zasoplost;
- kožni izpuščaj ali srbenje;
- izcedek iz rane na mestu operacije;
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje ali povečanje števila trombocitov (krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi);
- povečana aktivnost jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- alergijska reakcija;
- notranja krvavitev v možganih ali trebuhu;
- anksioznost ali zmedenost;
- glavobol;
- omedlevica ali omotica, nizek krvni tlak;
- zaspanost ali utrujenost;
- zardevanje;
- kašljanje;
- bolečine v nogah ali trebuhu;
- driska ali zaprtost;
- prebavne težave;
- okužba rane;
- povečane vrednosti bilirubina (substanca, ki nastaja v jetrih) v krvi;
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi.

V primeru pojava neželenih učinkov

Če **katerikoli neželeni učinek postane resen ali nadležen**, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA QUIXIDAR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Ne zamrzujte.
- Zdravila Quixidar ni treba shranjevati v hladilniku.

Ne uporabljajte zdravila Quixidar:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli;
- če ste v raztopini opazili kakršnekoli delce ali spremembo barve;
- če je injekcijska brizga poškodovana;
- če ste odprli injekcijsko brizgo in jo niste takoj uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg:

Zdravila in injekcijskih brizg **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Quixidar

- Zdravilna učinkovina je 2,5 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,5 ml raztopine za injiciranje.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Zdravilo Quixidar ne vsebuje sestavin živalskega izvora.

Izgled zdravila Quixidar in vsebina pakiranja

Quixidar je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki je opremljena s samodejnim varnostnim sistemom za preprečevanje vbodnih poškodb z iglo po uporabi. Na voljo je v pakiranjih po 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velika Britanija

Izdelovalec:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
ninfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Sestavni deli varnostne brizge

- ① trden ščitnik igle
- ② pokrovček
- ③ bat
- ④ držalo za prste
- ⑤ varnostni tulec



Injekcijska brizga PRED UPORABO



Injekcijska brizga PO UPORABI



POSTOPNA NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA QUIXIDAR

Navodila za uporabo

1. Temeljito si umijte roke z milom in vodo in jih osušite z brisačo.

2. Iz škatle vzemite injekcijsko brizgo in preverite:

- da datum izteka roka uporabnosti še ni pretečen.
- če je raztopina bistra in brezbarvna ter ne vsebuje delcev.
- da injekcijska brizga še ni bila odprta ali poškodovana.

3. Udobno sedite ali ležite.

Izberite mesto na spodnjem predelu trebuha, vsaj 5 cm od popka (slika A).

Pri dajanju injekcij redno menjavajte levo in desno stran spodnjega predela trebuha. Na ta način boste preprečili pojav neugodja na mestu injiciranja.

Če injiciranje v spodnjem predelu trebuha ni možno, se posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom.



Slika A

4. Mesto injiciranja očistite z zložencem, namočenim v alkoholu.

5. V eno roko trdno primite telo injekcijske brizge.

Odstranite pokrovček, ki ščiti bat, tako da ga potegnete (slika B).

Pokrovček bata zavržite.



Slika B

6. Odstranite ščitnik igle tako, da ga najprej zavrtite, nato pa potegnite naravnost stran od telesa injekcijske brizge (slika C).

Ščitnik igle zavrzite.

Pomembna opomba

- **Ne dotikajte se igle** in pazite, da se igla pred injiciranjem ne dotakne nobene površine.
- Prisotnost majhnega zračnega mehurčka v injekcijski brizgi je normalna. **Pred injiciranjem zračnega mehurčka ne poskušajte odstraniti**, ker lahko pri tem izgubite tudi nekaj zdravila.



Slika C

7. Očiščeno kožo nežno stisnite, da nastane kožna guba.

Kožno gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem (slika D).



Slika D

8. Injekcijsko brizgo čvrsto primite za držalo za prste.

Celotno dolžino injekcijske igle zabodite v kožno gubo pod pravim kotom (slika E).



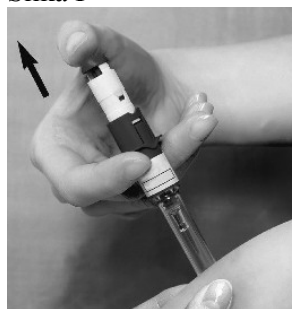
Slika E

9. S potiskanjem bata navzdol do konca injicirajte VSO vsebino injekcijske brizge. To aktivira samodejni zaščitni sistem igle (slika F).



Slika F

10. Popustite bat in igla se bo samodejno odstranila iz kože ter se umaknila v zaščitni tulec, kjer bo trajno zaprta (slika G).



Slika G

Uporabljene injekcijske brizge ne smete zavreči med gospodinjske odpadke. Injekcijsko brizgo zavrzite v skladu z navodili svojega zdravnika ali farmacevta.

NAVODILO ZA UPORABO

Quixidar 5 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje
Quixidar 10 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
natrijev fondaparinuks

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Quixidar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Quixidar
3. Kako uporabljati zdravilo Quixidar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Quixidar
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO QUIXIDAR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Quixidar je zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah (*antitrombotično zdravilo*).

Quixidar vsebuje sintetično učinkovino, imenovano natrijev fondaparinuks, ki zavre delovanje faktorja strjevanja krvi Xa ("deset-A") v krvi in tako prepreči razvoj neželenih krvnih strdkov (*trombozo*) v krvnih žilah.

Zdravilo Quixidar se uporablja za zdravljenje bolnikov s krvnimi strdki v žilah nog (*globoka venska tromboza*) in/ali pljuč (*pljučna embolija*).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO QUIXIDAR

Ne uporabljajte zdravila Quixidar:

- Če ste alergični na (*preobčutljivi za*) natrijev fondaparinuks ali katerikoli sestavino zdravila Quixidar.
- Če prekomerno krvavite.
- Če imate bakterijsko okužbo srca.
- Če imate zelo hudo bolezen ledvic.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**. V teh primerih zdravila Quixidar **ne** smete uporabljati.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Quixidar:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Quixidar morate svojemu zdravniku povedati:

- če imate tveganje za pojav nenadzorovane krvavitve, vključno z:
 - želodčno razjedo,
 - boleznijo strjevanja krvi,
 - nedavno **možgansko krvavitvijo** (*znotrajlobanjska krvavitev*),
 - nedavno **operacijo** na možganih, hrbtenici ali očeh.
- Če imate hudo jetrno bolezen.

- Če imate ledvično bolezen.
- Če ste stari 75 let ali več.

Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Otroci

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, uporaba zdravila Quixidar niso raziskovali.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali **katerokoli zdravilo**, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Quixidar ali pa zdravilo Quixidar vpliva na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Quixidar se ne sme predpisati nosečnicam, razen če je to nujno potrebno. Med zdravljenjem z zdravilom Quixidar dojenje ni priporočljivo. Če ste **noseči**, mislite, da ste noseči ali **dojite**, o tem **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta**.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Quixidar

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO QUIXIDAR

Pri uporabi zdravila Quixidar natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Telesna masa

manjša od 50 kg
od 50 kg do 100 kg
večja od 100 kg

Običajni odmerek

5 mg enkrat na dan
7,5 mg enkrat na dan
10 mg enkrat na dan. Če imate zmerno okvaro ledvic, se lahko ta odmerek zmanjša na 7,5 mg enkrat na dan.

Zdravilo si morate injicirati vsak dan ob približno istem času.

Kako uporabljati zdravilo Quixidar

- Zdravilo Quixidar si injicirajte pod kožo (*subkutano*), v kožno gubo v spodnjem predelu trebuha. Injekcijske brizge so napolnjene z natančnim odmerkom, ki ga potrebujete. Za odmerke 5 mg, 7,5 mg in 10 mg so na voljo različne injekcijske brizge. **Postopna navodila za uporabo se nahajajo na drugi strani tega navodila.**
- Ne injicirajte zdravila Quixidar v mišico.

Kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Quixidar

Zdravilo Quixidar morate uporabljati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik, ker Quixidar preprečuje razvoj resnega zdravstvenega stanja.

Če ste injicirali prevelik odmerek zdravila Quixidar

Zaradi večje možnosti za pojav krvavitev se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Quixidar

- Odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.
- Če ste v dvomih, kaj storiti, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Quixidar ne prenehajte uporabljati brez zdravnikovega nasveta

Če prenehate uporabljati zdravilo prej, kot vam je predpisal zdravnik, zdravljenje krvnega strdka morda ne bo zadostno. V tem primeru tudi obstaja možnost, da se vam v venah nog ali pljuč ponovno

razvije krvni strdek. **Preden prenehate uporabljati zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Quixidar neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- **krvavitev** (na primer iz rane na mestu operacije, razjede želodca, nosu ali pojav modrice).

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- oteklina (*edem*);
- glavobol;
- bolečina;
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje;
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (*anemija*);
- zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, pomembnih za strjevanje krvi);
- povečana aktivnost jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Quixidar.

- alergijska reakcija;
- notranja krvavitev v možganih, jetrih ali trebuhu;
- izpuščaj;
- omotica;
- bolečina in oteklina na mestu injiciranja;
- zvišanje števila trombocitov (krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi);
- povečanje vrednosti neproteinskega dušika v krvi.

V primeru pojava neželenih učinkov

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali nadležen, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA QUIXIDAR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Ne zamrzujte.
- Zdravila Quixidar ni treba shranjevati v hladilniku.

Ne uporabljajte zdravila Quixidar:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli;
- če ste v raztopini opazili kakršnekoli delce ali spremembo barve;
- če je injekcijska brizga poškodovana;
- če ste odprli injekcijsko brizgo in je niste takoj uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg:

Zdravila in injekcijskih brizg **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Quixidar

Zdravilna učinkovina je:

- 5 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,4 ml raztopine za injiciranje.
- 7,5 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,6 ml raztopine za injiciranje.
- 10 mg natrijevega fondaparinuksa v 0,8 ml raztopine za injiciranje.

Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Zdravilo Quixidar ne vsebuje sestavin živalskega izvora.

Izgled zdravila Quixidar in vsebina pakiranja

Quixidar je bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina za injiciranje. Na voljo je v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki je opremljena s samodejnim varnostnim sistemom za preprečevanje vbojnih poškodb z iglo po uporabi. Zdravilo Quixidar je na voljo v pakiranjih po 2, 7, 10 in 20 napolnjenih injekcijskih brizg (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Velika Britanija

Izdelovalec:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
ninfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Sestavni deli varnostne brizge

- ① trden ščitnik igle
- ② pokrovček
- ③ bat
- ④ držalo za prste
- ⑤ varnostni tulec



Injekcijska brizga PRED UPORABO



Injekcijska brizga PO UPORABI



POSTOPNA NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA QUIXIDAR

Navodila za uporabo

1. Temeljito si umijte roke z milom in vodo in jih osušite z brisačo.

2. Iz škatle vzemite injekcijsko brizgo in preverite:

- da datum izteka roka uporabnosti še ni pretečen.
- če je raztopina bistra in brezbarvna ter ne vsebuje delcev.
- da injekcijska brizga še ni bila odprta ali poškodovana.

3. Udobno sedite ali ležite.

Izberite mesto na spodnjem predelu trebuha, vsaj 5 cm od popka (slika A).

Pri dajanju injekcij redno menjavajte levo in desno stran spodnjega predela trebuha. Na ta način boste preprečili pojav neugodja na mestu injiciranja.

Če injiciranje v spodnjem predelu trebuha ni možno, se posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom.



Slika A

4. Mesto injiciranja očistite z zložencem, namočenim v alkoholu.

5. V eno roko trdno primite telo injekcijske brizge.

Odstranite pokrovček, ki ščiti bat, tako da ga potegnete (slika B).

Pokrovček bata zavržite.



Slika B

6. Odstranite ščitnik igle tako, da ga najprej zavrtite, nato pa potegnite naravnost stran od telesa injekcijske brizge (slika C).

Ščitnik igle zavrzite.

Pomembna opomba

- **Ne dotikajte se igle** in pazite, da se igla pred injiciranjem ne dotakne nobene površine.
- Prisotnost majhnega zračnega mehurčka v injekcijski brizgi je normalna. **Pred injiciranjem zračnega mehurčka ne poskušajte odstraniti**, ker lahko pri tem izgubite tudi nekaj zdravila.



Slika C

7. Očiščeno kožo nežno stisnite, da nastane kožna guba.

Kožno gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem (slika D).



Slika D

8. Injekcijsko brizgo čvrsto primite za držalo za prste.

Celotno dolžino injekcijske igle zabodite v kožno gubo pod pravim kotom (slika E).



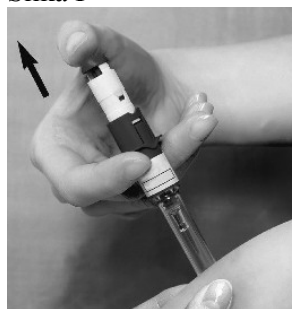
Slika E

9. S potiskanjem bata navzdol do konca injicirajte VSO vsebino injekcijske brizge. To aktivira samodejni zaščitni sistem igle (slika F).



Slika F

10. Popustite bat in igla se bo samodejno odstranila iz kože ter se umaknila v zaščitni tulec, kjer bo trajno zaprta (slika G).



Slika G

Uporabljene injekcijske brizge ne smete zavreči med gospodinjske odpadke. Injekcijsko brizgo zavrzite v skladu z navodili svojega zdravnika ali farmacevta.