

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta (0,3 ml) innehåller 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi (se avsnitt 5.1).

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som bedöms ha hög risk för VTE och som är immobiliserade p.g.a. akut sjukdom såsom hjärtinsufficiens och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet postoperativt som subkutan injektion.

Den första dosen ska ges 6 timmar efter avslutad operation under förutsättning att hemostas har etablerats.

Behandlingen bör pågå till dess att risken för venös tromboembolism har minskat, vanligtvis tills patienten är rörlig och i åtminstone 5 till 9 dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med fondaparinux i upp till ytterligare 24 dagar övervägas (se avsnitt 5.1).

Medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer baserat på en individuell riskbedömning

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet som subkutan injektion. En behandlingstid på 6-14 dagar har förelegat i studier på medicinska patienter (se avsnitt 5.1).

Särskilda patientgrupper

Hos patienter som genomgår kirurgi bör den rekommenderade tidpunkten för den första injektionen fondaparinux strikt följas hos patienter ≥ 75 år och/eller med en kroppsvikt < 50 kg och/eller med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min.

Den första dosen fondaparinux ska ges tidigast 6 timmar efter avslutad operation. Injektionen ska endast ges om hemostas har etablerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Hos patienter med kreatininclearance i intervallet 20 till 50 ml/min ska dosen reduceras till 1,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret; greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6 .

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen;
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion definierad som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar (t.ex. trombocytal $< 50.000/\text{mm}^3$), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller inom kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoida läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behov bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfapyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- / epiduralanestesi

Epidurala eller spinala hematoma, som kan ge upphov till långvarig eller livslång förlamning, kan inte uteslutas om fondaparinux ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi. Risken för dessa sällsynta biverkningar kan vara

förhöjd om epidurala katetrar sitter kvar efter operation eller vid samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar hemostasen.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Patienter med kroppsvikt <50 kg har en ökad risk för blödning. Elimination av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har en ökad risk för blödning och VTE och ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Det finns endast begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med kreatininclearance under 30 ml/min.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Dosjustering av fondaparinux krävs inte. Dock ska försiktighet iakttas om användning av fondaparinux övervägs på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekt och säkerhet av fondaparinux har inte studerats specifikt hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia (warfarin), trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken av fondaparinux. Dosen av fondaparinux (10 mg) i interaktionsstudierna var högre än den rekommenderade dosen för nuvarande indikationer. Fondaparinux påverkade varken INR-aktiviteten för warfarin, blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Efterbehandling med andra antikoagulantia

Om uppföljande behandling ska påbörjas med heparin eller LMWH bör, som en allmän regel, den första injektionen ges ett dygn efter den sista injektionen av fondaparinux.

Om efterbehandling med vitamin K-antagonist krävs, ska behandling med fondaparinux fortsätta tills målvärdet för INR har uppnåtts.

4.6 Gravitet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fondaparinux saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux 2,5 mg har studerats hos 3 595 patienter som genomgått större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlats i upp till 9 dagar, hos 327 patienter som genomgått höftfrakturkirurgi och behandlats i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax, hos 1 407 patienter som genomgått bukkirurgi och behandlats i upp till 9 dagar och hos 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer och som har behandlats i upp till 14 dagar.

Biverkningar som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\,000$ till $\leq 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 1/10\,000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad. Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av det kirurgiska och medicinska sammanhanget.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och/eller bukkirurgi	Biverkningar hos medicinska patienter
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynt</i> : postoperativ sårinfektion	
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig</i> : postoperativ blödning, anemi <i>Mindre vanlig</i> : blödning (epistaxis, gastrointestinal, hemoptys, hematuri, hematoma), trombocytopeni, purpura, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	<i>Vanlig</i> : blödning (hematom, hematuri, hemoptys, gingival blödning) <i>Mindre vanlig</i> : anemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt</i> : allergisk reaktion	
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt</i> : hypokalemi	
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynt</i> : ångest, somnolens, svindel, yrsel, huvudvärk, förvirring	
Blodkärl	<i>Sällsynt</i> : hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynt</i> : dyspné, hosta	<i>Mindre vanlig</i> : dyspné
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanlig</i> : illamående, kräkning <i>Sällsynt</i> : buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré	

Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> förhöjda leverenzym, nedsatt leverfunktion <i>Sällsynt:</i> bilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanlig:</i> hudutslag, pruritus	<i>Mindre vanlig:</i> hudutslag, pruritus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> ödem, perifert ödem, feber, sårsekretion <i>Sällsynt:</i> bröstsmärta, trötthet, blodvallning, bensmärta, genitalt ödem, rodnad, synkope	<i>Mindre vanlig:</i> bröstsmärta

I andra studier eller vid klinisk användning har sällsynta fall av intrakraniella / intracerebrala och retroperitoneala blödningar rapporterats.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot till fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer ska leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska effekten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (ATIII)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till ATIII potentiär fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som ATIII utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombosutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid dosering med fondaparinux 2,5 mg påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och som behandlas i upp till 9 dagar: Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux var utformat för att visa effekten hos fondaparinux som profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (VTE), dvs proximal och distal djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos patienter som genomgick omfattande ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom operation av höftfrakturer samt omfattande knä- och höftledsplastikoperationer. Fler än 8 000 patienter (höftfrakturkirurgi – 1 711, höftledsplastik – 5 829, större knäoperationer – 1 367) har studerats i kontrollerade fas II- och fas III-studier. Behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, påbörjad 6-8 timmar postoperativt, jämfördes med behandling med enoxaparin 40 mg en gång dagligen, påbörjad 12 timmar före kirurgi, eller 30 mg två gånger dagligen, påbörjad 12-24 timmar efter kirurgi.

Vid en sammanslagen analys av dessa studier sågs en signifikant minskning (54% - 95% CI, 44%; 63%) i frekvensen VTE bedömt upp till 11 dagar efter operation vid behandling med fondaparinux i rekommenderad dos jämfört med enoxaparin, oavsett vilken typ av operation som utförts. Majoriteten av händelser diagnostiserades genom en förbestämd flebografi och bestod huvudsakligen av distal DVT, men incidensen proximal DVT reducerades också signifikant. Beträffande incidensen symptomatisk VTE, inkluderande LE, sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

I jämförande studier med enoxaparin 40 mg en gång dagligen där behandlingen påbörjades 12 timmar före operation observerades större blödningar hos 2,8% av de patienter som behandlades med rekommenderad dos fondaparinux jämfört med 2,6% av dem som behandlades med enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och som behandlas i upp till 24 dagar efter 1 veckas initial profylax: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 737 patienter med fondaparinux 2,5 mg, en gång dagligen i 7 +/- 1 dagar efter höftfrakturkirurgi. Vid slutet av denna period randomiserades 656 patienter till fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 21 +/- 2 dagar. En signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE erhöles med fondaparinux jämfört med placebo [3 patienter (1,4%) respektive 77 patienter (35%)]. Majoriteten (70/80) av de registrerade fallen av VTE var venografiskt detekterade asymptomatiska fall av DVT. En signifikant reduktion av frekvensen symptomatisk VTE (DVT/LE) erhöles också med fondaparinux [1 (0,3%) respektive 9 (2,7%) patienter] inklusive 2 fall av fatal LE rapporterade i placebogruppen. Större blödningar, i samtliga fall på operationsstället och icke fatala, observerades hos 8 patienter (2,4%) som behandlades med fondaparinux jämfört med 2 (0,6%) för placebo.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi: I en dubbelblind klinisk studie randomiserades 2 927 patienter till behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller dalteparin 5 000 IE en gång dagligen, givet som en injektion preoperativt om 2 500 IE och en första injektion postoperativt om 2 500 IE, under 7+2 dagar. De främsta lokalisationerna för kirurgi var kolon/rektum, magsäck, lever, kolecystektomi eller annan gallvägskirurgi. 69% av patienterna genomgick cancerkirurgi. Patienter som genomgick urologisk kirurgi (utom njurkirurgi), gynekologisk, laparoskopisk eller kärlkirurgi inkluderades inte i studien.

I denna studie var incidensen av all VTE 4,6% (47/1 027) i gruppen som fick fondaparinux och 6,1% (62/1 021) i gruppen som fick dalteparin, oddskvotminskning [95% CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Skillnad i förekomst av all VTE mellan behandlingsgrupperna, vilken inte var statistiskt signifikant, beror främst på en minskning av asymtomatisk distal DVT. Förekomsten av symtomatisk DVT var jämförbar mellan behandlingsgrupperna: 6 patienter (0,4%) i gruppen som fick fondaparinux och 5 patienter (0,3%) i gruppen som fick dalteparin. I den stora subgrupp av patienter som genomgick cancerkirurgi (69% av patientpopulationen) var förekomsten av VTE 4,7% i gruppen som fick fondaparinux jämfört med 7,7% i gruppen som fick dalteparin.

Större blödningar observerades hos 3,4% av patienterna i gruppen som fick fondaparinux och hos 2,4% i gruppen som fick dalteparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer p.g.a. nedsatt mobilitet under akut sjukdom: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 839 patienter med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 6 till 14 dagar. Denna studie inkluderade akut sjuka patienter, ≥ 60 år gamla, sängliggande med förväntat behov av vila i minst 4 dagar och som hospitaliserats p.g.a. kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom. Fondaparinux gav en signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE jämfört med placebo [18 patienter (5,6%) respektive 34 patienter (10,5%)]. Majoriteten av fallen var asymtomatisk distal DVT. Fondaparinux gav också en signifikant minskning av frekvensen verifierad fatal LE [0 patienter (0,0%) respektive 5 patienter (1,2%)]. Större blödningar observerades hos 1 patient (0,2%) i respektive grupp.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga $C_{\max}$ -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än ATIII, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda grupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter som är äldre än 75 år och som genomgått ortopedisk kirurgi, var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut), är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Associerad slutlig halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmän toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av begränsad exponering är djurexperimentella data otillräckliga för att påvisa reproduktionstoxikologiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp av brombutyl- eller klorbutylelastomer.

Quixidar finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett gult automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Skyddssystemet för Quixidar förfylld spruta har utformats med ett automatiskt säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/005-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002

Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi (se avsnitt 5.1).

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som bedöms ha hög risk för VTE och som är immobiliserade p.g.a. akut sjukdom såsom hjärtinsufficiens och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom.

Behandling av instabil angina eller icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) hos patienter för vilka akut (< 120 min) invasiv behandling (PCI) inte är indicerad (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI) hos patienter som behandlas med trombolytika eller som initialt inte avses erhålla någon annan form av reperfusionsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen, givet postoperativt som subkutan injektion.

Den första dosen ska ges 6 timmar efter avslutad operation under förutsättning att hemostas har etablerats.

Behandlingen bör pågå till dess att risken för venös tromboembolism har minskat, vanligtvis tills patienten är rörlig och i åtminstone 5 till 9 dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med fondaparinux i upp till ytterligare 24 dagar övervägas (se avsnitt 5.1).

Medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer baserat på en individuell riskbedömning

Den rekommenderade dosen fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen givet som subkutan injektion. En behandlingstid på 6-14 dagar har förelagat i studier på medicinska patienter (se avsnitt 5.1).

Behandling av instabil angina/icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen givet som en subkutan injektion. Behandlingen bör initieras så snart som möjligt efter diagnos och fortgå upp till högst 8 dagar eller tills utskrivning från sjukhus om detta sker tidigare.

Om en patient ska genomgå perkutan koronarintervention (PCI) ska ofraktionerat heparin (UFH) ges under PCI enligt lokal praxis med hänsyn tagen till patientens potentiella blödningsrisk inklusive tidpunkten för senast intagna fondaparinuxdos (se avsnitt 4.4.). Val av tidpunkten för omstart av subkutan behandling med fondaparinux efter borttagande av introduktionskatetern ska baseras på klinisk bedömning. I den pivotala kliniska UA/NSTEMI-prövningen återupptogs inte behandling med fondaparinux tidigare än 2 timmar efter borttagande av introduktionskatetern.

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI)

Den rekommenderade dosen av fondaparinux är 2,5 mg en gång dagligen. Den första dosen ska ges intravenöst och efterföljande doser ska ges som subkutana injektioner. Behandlingen bör initieras så snart som möjligt efter diagnos och fortgå upp till maximalt 8 dagar eller tills utskrivning från sjukhus om detta sker tidigare.

Om en patient ska genomgå icke-primär PCI ska ofraktionerat heparin (UFH) ges under PCI enligt lokal praxis med hänsyn tagen till patientens potentiella blödningsrisk inklusive tidpunkten för senast intagna fondaparinuxdos (se avsnitt 4.4.). Val av tidpunkten för omstart av subkutan behandling med fondaparinux efter borttagande av introduktionskatetern ska baseras på klinisk bedömning. I den pivotala kliniska STEMI-prövningen återupptogs inte behandling med fondaparinux tidigare än 3 timmar efter borttagande av introduktionskatetern.

Hos STEMI- eller UA/NSTEMI-patienter som genomgår en koronar bypass-operation (CABG) bör fondaparinux, om möjligt, inte ges 24 timmar före operation. Behandling med fondaparinux kan påbörjas igen 48 timmar postoperativt.

Särskilda patientgrupper

Profylax av VTE efter kirurgi

Hos patienter som genomgår kirurgi bör den rekommenderade tidpunkten för den första injektionen fondaparinux strikt följas hos patienter ≥ 75 år och/eller med en kroppsvikt < 50 kg och/eller med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min.

Den första dosen fondaparinux ska ges tidigast 6 timmar efter avslutad operation. Injektionen ska endast ges om hemostas har etablerats (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

- *Profylax av VTE* - Fondaparinux ska inte användas hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Hos patienter med kreatininclearance i intervallet 20 till 50 ml/min ska dosen reduceras till 1,5 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min).
- *Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - fondaparinux ska inte ges till patienter med kreatininclearance < 20 ml/min (se avsnitt 4.3). Ingen dosreduktion krävs för patienter med kreatininclearance > 20 ml/min.

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringssätt

- **Subkutan administrering**
Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfinger; greppet om hudveckets ska hållas kvar under hela injektionen.
- **Intravenös administrering (endast första dosen till patienter med STEMI)**
Intravenös administrering bör ske genom en redan existerande intravenös kanal, antingen direkt eller genom användning av en liten volym (25 eller 50 ml) 0,9%-ig koksaltlösning i minibag. För att undvika förlust av läkemedel vid användning av den förfyllda sprutan ska luftbubblan inte avlägsnas från sprutan innan injektionen ges. Den intravenösa slangen ska spolas rent ordentligt med koksaltlösning efter injektion för att säkerställa att allt läkemedel administrerats. Om läkemedlet administreras via en minibag bör infusionen ges under 1-2 minuter.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen;
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion definierad som kreatininclearance < 20 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux får inte administreras intramuskulärt.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar (t.ex. trombocyt $< 50.000/\text{mm}^3$), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller inom kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

För profylax av VTE, ska läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoida läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behov bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfpyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

För behandling av UA/NSTEMI och STEMI ska fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar risken för blödning (såsom GP IIb/IIIa-hämmare eller trombolytika).

PCI och risk för katetertrombos

Hos STEMI-patienter som genomgår primär PCI rekommenderas inte användning av fondaparinux inför eller under PCI. Användning av fondaparinux rekommenderas inte heller inför eller under PCI hos UA/NSTEMI-patienter med livshotande tillstånd som kräver akut revaskularisering. Det vill säga patienter med refraktär eller återkommande angina associerad med dynamiska ST-förändringar, hjärtsvikt, livshotande arytmier eller hemodynamisk instabilitet.

Hos UA/NSTEMI- och STEMI-patienter som genomgår icke-primär PCI rekommenderas inte användningen av fondaparinux som enda antikoagulantia varför UFH ska användas i enlighet med lokal praxis (se avsnitt 4.2).

Det finns endast begränsade data angående användning av UFH vid icke-primär PCI hos patienter som behandlats med fondaparinux (se avsnitt 5.1). Hos de patienter som genomgått icke-primär PCI 6-24 timmar efter senaste dosen fondaparinux var mediansdosen av UFH 8000 IE och incidensen av större blödning 2% (2/98). För de patienter som genomgick icke-primär PCI < 6 timmar efter senaste dosen av fondaparinux var mediansdosen av UFH 5000 IE och incidensen av större blödning 4,1% (2/49).

Kliniska prövningar har visat en låg men ökad risk för katetertrombos hos patienter som behandlats med fondaparinux för antikoagulation under PCI jämfört med kontroll. Incidensen hos icke-primär PCI-behandlade patienter med UA/NSTEMI var 1,0% respektive 0,3% (fondaparinux respektive enoxaparin) och vid primär PCI hos patienter med STEMI 1,2% respektive 0% (fondaparinux respektive kontroll).

Spinal- / epiduralanestesi

Epidurala eller spinala hematom, som kan ge upphov till långvarig eller livslång förlamning, kan inte uteslutas om fondaparinux ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi. Risken för dessa sällsynta biverkningar kan vara förhöjd om epidurala katetrar sitter kvar efter operation eller vid samtidigt bruk av andra läkemedel som påverkar hemostasen.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Patienter med kroppsvikt <50 kg har en ökad risk för blödning. Elimination av fondaparinux minskar med minskande vikt. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Fondaparinux utsöndras främst via njurarna.

- *Profylax av VTE* - Patienter med kreatininclearance <50 ml/min har en ökad risk för blödning och VTE och ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Det finns endast begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med kreatininclearance under 30 ml/min.
- *Behandling av UA/NSTEMI och STEMI* - Det finns endast begränsade kliniska data tillgängligt avseende behandling av UA/NSTEMI och STEMI med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med kreatininclearance mellan 20 och 30 ml/min. Därför ska läkaren avgöra om nyttan av behandling överväger riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Dosjustering av fondaparinux krävs inte. Dock ska försiktighet iakttas om användning av fondaparinux övervägs på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekt och säkerhet av fondaparinux har inte studerats specifikt hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia (warfarin), trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken av fondaparinux. Dosen av fondaparinux (10 mg) i interaktionsstudierna var högre än den rekommenderade dosen för nuvarande indikationer. Fondaparinux påverkade varken INR-aktiviteten för warfarin, blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

Efterbehandling med andra antikoagulantia

Om uppföljande behandling ska påbörjas med heparin eller LMWH bör, som en allmän regel, den första injektionen ges ett dygn efter den sista injektionen av fondaparinux.

Om efterbehandling med vitamin K-antagonist krävs, ska behandling med fondaparinux fortsätta tills målvärdet för INR har uppnåtts.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med fondaparinux saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux 2,5 mg har studerats hos:

- 3 595 patienter som genomgår större ortopediska ingrepp i de nedre extremiteterna och behandlas i upp till 9 dagar
- 327 patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och behandlas i 3 veckor efter 1 veckas initial profylax
- 1 407 patienter som genomgår bukkirurgi och behandlas i upp till 9 dagar
- 425 medicinska patienter med risk för tromboemboliska komplikationer som behandlas i upp till 14 dagar
- 10 057 patienter som genomgår behandling för UA eller NSTEMI akut koronart syndrom (ACS)
- 6 036 patienter som genomgår behandling för STEMI ACS.

Vid profylax av VTE, biverkningar som rapporterats av provaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\,000$ till $\leq 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 1/10\,000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad. Dessa biverkningar bör tolkas mot bakgrund av det kirurgiska och medicinska sammanhanget.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och/eller bukkirurgi	Biverkningar hos medicinska patienter
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynt</i> : postoperativ sårinfektion	
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig</i> : postoperativ blödning, anemi <i>Mindre vanlig</i> : blödning (epistaxis, gastrointestinal, hemoptys, hematuri, hematoma), trombocytopeni, purpura, trombocytemi, trombocytförändring, koagulationsstörning	<i>Vanlig</i> : blödning (hematom, hematuri, hemoptys, gingival blödning) <i>Mindre vanlig</i> : anemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt</i> : allergisk reaktion	
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt</i> : hypokalemi	
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynt</i> : ångest, somnolens, svindel, yrsel, huvudvärk, förvirring	
Blodkärl	<i>Sällsynt</i> : hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynt</i> : dyspné, hosta	<i>Mindre vanlig</i> : dyspné
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanlig</i> : illamående, kräkning <i>Sällsynt</i> : buksmärta, dyspepsi, gastrit, förstoppning, diarré	
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig</i> : förhöjda leverenzymmer, nedsatt leverfunktion <i>Sällsynt</i> : bilirubinemi	
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanlig</i> : hudutslag, pruritus	<i>Mindre vanlig</i> : hudutslag, pruritus

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> ödem, perifert ödem, feber, sårsekretion <i>Sällsynt:</i> bröstsmärta, trötthet, blodvallning, bensmärta, genitalt ödem, rodnad, synkope	<i>Mindre vanlig:</i> bröstsmärta
---	---	-----------------------------------

I andra studier eller vid klinisk användning har sällsynta fall av intrakraniella / intracerebrala och retroperitoneala blödningar rapporterats.

Biverkningsprofilen i ACS-studierna överensstämmer med biverkningar som identifierats vid VTE profylax.

Blödning var en vanlig rapporterad händelse hos patienter med UA/NSTEMI och STEMI. Incidensen av bekräftade större blödningar till och med dag 9 i fas III UA/NSTEMI-studien var 2,1% (fondaparinux) respektive 4,1 % (enoxaparin). Incidensen av allvarlig blödning bedömd enligt TIMI-kriterier till och med dag 9 i fas III STEMI-studien var 1,1% (fondaparinux) respektive 1,4% (kontroll[UFH/placebo]).

I fas III UA/NSTEMI-studien var de vanligaste inrapporterade icke blödningsbiverkningarna (rapporterats hos minst 1 % av försökspersonerna som erhöll fondaparinux) huvudvärk, bröstsmärta och förmaksflimmer.

I fas III STEMI-studien var de vanligaste inrapporterade icke blödningsbiverkningarna (rapporterats hos minst 1% av försökspersonerna som erhöll fondaparinux) förmaksflimmer, feber, bröstsmärta, huvudvärk, ventrikulär takykardi, kräkningar och hypotension.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer ska leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska effekten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (ATIII)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till ATIII potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som ATIII utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombositutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid dosering med fondaparinux 2,5 mg påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna och som behandlas i upp till 9 dagar: Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux var utformat för att visa effekten hos fondaparinux som profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (VTE), dvs proximal och distal djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos patienter som genomgick omfattande ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom operation av höftfrakturer samt omfattande knä- och höftledsplastikoperationer. Fler än 8 000 patienter (höftfrakturkirurgi – 1 711, höftledsplastik – 5 829, större knäoperationer – 1 367) har studerats i kontrollerade fas II- och fas III-studier. Behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, påbörjad 6-8 timmar postoperativt, jämfördes med behandling med enoxaparin 40 mg en gång dagligen, påbörjad 12 timmar före kirurgi, eller 30 mg två gånger dagligen, påbörjad 12-24 timmar efter kirurgi.

Vid en sammanslagen analys av dessa studier sågs en signifikant minskning (54% - 95% CI, 44%; 63%) i frekvensen VTE bedömt upp till 11 dagar efter operation vid behandling med fondaparinux i rekommenderad dos jämfört med enoxaparin, oavsett vilken typ av operation som utförts. Majoriteten av händelser diagnostiserades genom en förbestämd flebografi och bestod huvudsakligen av distal DVT, men incidensen proximal DVT reducerades också signifikant. Beträffande incidensen symptomatisk VTE, inkluderande LE, sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

I jämförande studier med enoxaparin 40 mg en gång dagligen där behandlingen påbörjades 12 timmar före operation observerades större blödningar hos 2,8% av de patienter som behandlades med rekommenderad dos fondaparinux jämfört med 2,6% av dem som behandlades med enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi och som behandlas i upp till 24 dagar efter 1 veckas initial profylax: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 737 patienter med fondaparinux 2,5 mg, en gång dagligen i 7 +/- 1 dagar efter höftfrakturkirurgi. Vid slutet av denna period randomiserades 656 patienter till fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i ytterligare 21 +/- 2 dagar. En signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE erhöles med fondaparinux jämfört med placebo [3 patienter (1,4%) respektive 77 patienter (35%)]. Majoriteten (70/80) av de registrerade fallen av VTE var venografiskt detekterade asymptomatiska fall av DVT. En signifikant reduktion av frekvensen symptomatisk VTE (DVT/LE) erhöles också med fondaparinux [1 (0,3%) respektive 9 (2,7%) patienter] inklusive 2 fall av fatal LE rapporterade i placebogruppen. Större blödningar, i samtliga fall på operationsstället och icke fatala, observerades hos 8 patienter (2,4%) som behandlades med fondaparinux jämfört med 2 (0,6%) för placebo.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår bukkirurgi och som bedöms ha hög risk för tromboemboliska komplikationer, t ex patienter som genomgår bukcancerkirurgi: I en dubbelblind klinisk studie randomiserades 2 927 patienter till behandling med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller dalteparin 5 000 IE en gång dagligen, givet som en injektion preoperativt om 2 500 IE och en första injektion postoperativt om 2 500 IE, under 7+2 dagar. De främsta lokalisationerna för kirurgi var kolon/rektum, magsäck, lever, kolecystektomi eller annan gallvägskirurgi. 69% av patienterna genomgick cancerkirurgi. Patienter som genomgick urologisk kirurgi (utom njurkirurgi), gynekologisk, laparoskopisk eller kärlkirurgi inkluderades inte i studien.

I denna studie var incidensen av all VTE 4,6% (47/1 027) i gruppen som fick fondaparinux och 6,1% (62/1 021) i gruppen som fick dalteparin, oddskvotminskning [95% CI]= -25,8% [-49,7%, 9,5%]. Skillnad i förekomst av all VTE mellan behandlingsgrupperna, vilken inte var statistiskt signifikant, beror främst på en minskning av asymtomatisk distal DVT. Förekomsten av symtomatisk DVT var jämförbar mellan behandlingsgrupperna: 6 patienter (0,4%) i gruppen som fick fondaparinux och 5 patienter (0,3%) i gruppen som fick dalteparin. I den stora subgrupp av patienter som genomgick cancerkirurgi (69% av patientpopulationen) var förekomsten av VTE 4,7% i gruppen som fick fondaparinux jämfört med 7,7% i gruppen som fick dalteparin.

Större blödningar observerades hos 3,4% av patienterna i gruppen som fick fondaparinux och hos 2,4% i gruppen som fick dalteparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos medicinska patienter som har hög risk för tromboemboliska komplikationer p.g.a. nedsatt mobilitet under akut sjukdom: I en randomiserad dubbelblind klinisk studie behandlades 839 patienter med fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen eller placebo i 6 till 14 dagar. Denna studie inkluderade akut sjuka patienter, ≥ 60 år gamla, sängliggande med förväntat behov av vila i minst 4 dagar och som hospitaliserats p.g.a. kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) och/eller akut sjukdom i andningsvägarna och/eller akut infektiös eller inflammatorisk sjukdom. Fondaparinux gav en signifikant minskning av den sammantagna frekvensen VTE jämfört med placebo [18 patienter (5,6%) respektive 34 patienter (10,5%)]. Majoriteten av fallen var asymtomatisk distal DVT. Fondaparinux gav också en signifikant minskning av frekvensen verifierad fatal LE [0 patienter (0,0%) respektive 5 patienter (1,2%)]. Större blödningar observerades hos 1 patient (0,2%) i respektive grupp.

Behandling av instabil angina eller icke ST-höjningsinfarkt (UA/NSTEMI)

OASIS 5 var en dubbelblind, randomiserad, non-inferiority-studie av cirka 20 000 patienter med UA/NSTEMI där behandling med 2,5 mg fondaparinux givet subkutant en gång dagligen jämfördes med behandling med subkutant enoxaparin 1 mg/kg givet två gånger dagligen. Alla patienter erhöll standardbehandling av UA/NSTEMI varav 34% av patienterna genomgick PCI och 9% CABG. Genomsnittlig behandlingstid var 5,5 dagar i fondaparinuxgruppen och 5,2 dagar i enoxaparingruppen. Om PCI utfördes fick patienterna antingen intravenöst fondaparinux (fondaparinux-patienter) eller viktjusterat intravenöst UFH (enoxaparin-patienter) som adjuvant behandling, beroende av tidpunkt för senast intagna subkutana dos och planerad användning av GP IIb/IIIa-hämmare. Patienternas medelålder var 67 år och cirka 60% av patienterna var 65 år och äldre. Ungefär 40% av patienterna hade lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80) och cirka 17% av patienterna hade måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min).

Primär verifierad endpoint var kombinationen av död, hjärtinfarkt (MI) och refraktär ischemi (RI) inom 9 dagar efter randomisering. Av patienterna i fondaparinuxgruppen hade 5,8% nått primär endpoint vid dag 9 jämfört med 5,7% av de enoxaparinbehandlade patienterna (hazard ratio 1,01; 95% CI; 0,90;1,13, ensidigt non-inferiority p-värde = 0,003).

Vid dag 30 sågs en signifikant reduktion av incidensen av total mortalitet från 3,5% för enoxaparin till 2,9% för fondaparinux (hazard ratio 0,83; 95% CI; 0,71;0,97; $p = 0,02$). Ingen statistisk skillnad mellan fondaparinuxs och enoxaparins effekt på incidensen av MI och RI påvisades.

Incidensen av större blödningar vid dag 9 var för fondaparinux och enoxaparin 2,1% respektive 4,1% (hazard ratio 0,52; 95% CI; 0,44;0,61; $p < 0,001$).

Effektfynden och incidensen av större blödning var likvärdiga mellan de prespecifierade subgrupperna såsom äldre, patienter med nedsatt njurfunktion och typ av samtidigt administrerat trombocytagerationshämmande medel (acetylsalicylsyra, tienopyridiner eller GP IIb/IIIa-hämmare).

I subgruppen av patienter som behandlats med fondaparinux eller enoxaparin och som genomgick PCI hade 8,8% respektive 8,2% nått primär endpoint (död/MI/RI) inom 9 dagar efter randomisering (hazard ratio 1,08; 95% CI; 0,92;1,27). Dag 9 var incidensen för större blödningar i denna subgrupp 2,2% och 5,0% för fondaparinux respektive enoxaparin (hazard ratio 0,43; 95% CI; 0,33;0,57).

Behandling av ST-höjningsinfarkt (STEMI)

OASIS 6 var en dubbelblind, randomiserad studie som utvärderade säkerhet och effekt av fondaparinux 2,5 mg givet en gång dagligen jämfört med sedvanlig vård (placebo (47%) eller UFH (53%)) hos cirka 12 000 patienter med STEMI. Alla patienter erhöll standardbehandling för STEMI, inkluderande primär PCI (31%), trombolytika (45%) eller ingen reperfusion (24%). Av patienterna som behandlats med trombolytika var 84% behandlade med ett icke-fibrinspecifikt läkemedel, främst streptokinas. Genomsnittlig behandlingstid med fondaparinux var 6,2 dagar. Patienternas medelålder var 61 år och cirka 40% av patienterna var 65 år och äldre. Ungefär 40% av patienterna hade lätt

nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 till < 80) och cirka 14% av patienterna hade måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min).

Primär verifierad endpoint var kombinationen av död och reinfarkt inom 30 dagar efter randomisering. Fondaparinux gav en signifikant reducerad incidens av död/reinfarkt vid dag 30, från 11,1% för kontrollgruppen till 9,7% för fondaparinux (hazard ratio 0,86; 95% CI; 0,77;0,96; $p = 0,008$). I predefinierade stratum där fondaparinux jämfördes med placebo (d v s patienter behandlade med icke fibrinspecifika fibrinolytika (77,3%), ingen reperfusion (22%), fibrinspecifik fibrinolytika (0,3%) och primär PCI (0,4%)) var incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 signifikant reducerad, från 14,0% för placebo till 11,3% för fondaparinux (hazard ratio 0,80; 95% CI, 0,69;0,93; $p = 0,003$). I predefinierade stratum där fondaparinux jämfördes med UFH (patienter behandlade med primär PCI (58,5%), fibrinspecifikt fibrinolytika (13%), icke fibrinspecifik fibrinolytika (2,6%) och ingen reperfusion (25,9%)) påvisades ingen signifikant skillnad gällande effekten av fondaparinux och UFH på incidensen av död/reinfarkt vid dag 30, incidensen var 8,3% respektive 8,7% (hazard ratio 0,94; 95% CI; 0,79;1,11; $p = 0,460$). Dock var, i detta stratum, i subgruppen av patienter som genomgick trombolys eller ingen reperfusion (d v s patienter som inte genomgick primär PCI) incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 signifikant reducerad från 14,3% för UFH till 11,5% med fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,64;0,98; $p = 0,03$).

Incidensen av total mortalitet vid dag 30 var också signifikant reducerad, från 8,9% för kontrollgruppen till 7,8% i fondaparinuxgruppen (hazard ratio 0,87; 95% CI; 0,77;0,98; $p = 0,02$). Skillnaden i mortalitet var statistisk signifikant i stratum 1 (placebo som komparator) men inte i stratum 2 (UFH som komparator). Mortalitetsvinsterna som sågs för fondaparinux kvarstod till slutet av uppföljningen vid dag 180.

Hos patienter som revaskulariserades med trombolitika reducerade fondaparinux signifikant incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 från 13,6% för kontrollgruppen till 10,9% (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,68;0,93; $p = 0,003$). Hos patienter som initialt inte reperfunderades reducerade fondaparinux incidensen av död/reinfarkt signifikant vid dag 30 från 15% hos kontrollgruppen till 12,1% för fondaparinux (hazard ratio 0,79; 95% CI; 0,65;0,97; $p = 0,023$). Hos patienter som behandlats med primär PCI var skillnaden i effekt för fondaparinux och kontroll gällande incidensen av död/reinfarkt vid dag 30 inte signifikant mellan de två grupperna [6,0% i fondaparinuxgruppen respektive 4,8% i kontrollgruppen; hazard ratio 1,26; 95% CI; 0,96;1,66].

Vid dag 9 hade 1,1% av patienterna som behandlades med fondaparinux och 1,4% av patienterna i kontrollgruppen fått en allvarlig blödning. Hos patienter som fått trombolitika förekom en allvarlig blödning hos 1,3% av de fondaparinuxbehandlade patienterna och hos 2,0% av kontrollerna. Hos patienterna som initialt inte genomgick reperfusion var incidensen för allvarlig blödning 1,2% för fondaparinux respektive 1,5% för kontrollerna. För patienterna som genomgick primär PCI var incidensen för allvarlig blödning 1,0% för fondaparinuxgruppen respektive 0,4% för kontrollerna.

Effektfynd och incidensen av allvarlig blödning var likvärdiga mellan de förspecifierade subgrupperna såsom äldre, patienter med nedsatt njurfunktion och typ av samtidig administrerat trombocytagerationshämmande medel (acetylsalicylsyra, tienopyridiner).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga $C_{\max}$ -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad subkutan dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än ATIII, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda grupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter som är äldre än 75 år och som genomgått ortopedisk kirurgi, var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut), är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Associerad slutlig halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmän toxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. På grund av begränsad exponering är djurexperimentella data otillräckliga för att påvisa reproduktionstoxikologiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Om fondaparinurnatrium tillsätts till en minibag innehållande 0,9%-ig koksaltlösning bör den helst ges omedelbart, men kan förvaras i rumstemperatur i upp till 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp av brombutyl- eller klorbutylelastomer.

Quixidar finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett blått automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta. Intravenös administrering bör ske genom en redan existerande intravenös kanal antingen direkt eller genom användning av en liten volym (25 eller 50 ml) 0,9%-ig koksaltlösning i minibag.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering genom subkutan injektion finns i bipacksedeln.

Skyddssystemet för Quixidar förfylld spruta har utformats med ett automatiskt säkerhetssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingens längden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som

erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min).

Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Gravitet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på gravitet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under gravitet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råttor men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos 2 517 patienter som behandlats mot VTE och som behandlats med fondaparinux i 7 dagar i genomsnitt. De vanligaste biverkningarna var blödningskomplikationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 10\ 000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter behandlade för VTE ¹
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig:</i> blödning (gastrointestinal, hematuri, hematom, epistaxis, hemoptys, uterovaginal blödning, hemartros, okulär, purpura, blåmärke) <i>Mindre vanlig:</i> anemi, trombocytopeni <i>Sällsynt:</i> annan blödning (hepatisk, retroperitoneal, intrakranial/intracerebral), trombocytemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt:</i> allergisk reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt:</i> ökning av icke proteinbundet kväve (Npn) ²
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanlig:</i> huvudvärk <i>Sällsynt:</i> yrsel
Mag-tarmkanalen	<i>Mindre vanlig:</i> illamående, kräkning
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynt:</i> erytematöst utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> smärta, ödem <i>Sällsynt:</i> reaktioner vid injektionsstället

(1) Enstaka reaktioner har inte beaktats om de inte var medicinskt relevanta.

(2) Npn står för "non-protein-nitrogen" som t.ex. urea, urinsyra, aminosyra etc.

4.9 Överdosering

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdosering associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod : B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombositutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten i klinisk relevant utsträckning. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparin 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatale och fatale VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolyt eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertension exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första

administreringen av provningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga $C_{\max}$ -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady-state: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) - 2,4 (8 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för $C_{\max}$ (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för $C_{\min}$ (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp klorbutylelastomer.

Quixidar 5 mg/0,4 ml finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett orangefärgat automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Quixidar förfylld spruta har försetts med ett automatiskt nålskyddssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar. Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingens längden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen;
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som

erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Graviditet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller

utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råtta men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos 2 517 patienter som behandlats mot VTE och som behandlats med fondaparinux i 7 dagar i genomsnitt. De vanligaste biverkningarna var blödningskomplikationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 10\ 000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter behandlade för VTE ¹
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig:</i> blödning (gastrointestinal, hematuri, hematoma, epistaxis, hemoptys, uterovaginal blödning, hemartros, okulär, purpura, blåmärke) <i>Mindre vanlig:</i> anemi, trombocytopeni <i>Sällsynt:</i> annan blödning (hepatisk, retroperitoneal, intrakranial/intracerebral), trombocytemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt:</i> allergisk reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt:</i> ökning av icke proteinbundet kväve (Npn) ²
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanlig:</i> huvudvärk <i>Sällsynt:</i> yrsel
Mag-tarmkanalen	<i>Mindre vanlig:</i> illamående, kräkning
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynt:</i> erytematöst utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> smärta, ödem <i>Sällsynt:</i> reaktioner vid injektionsstället

(1) Enstaka reaktioner har inte beaktats om de inte var medicinskt relevanta.

(2) Npn står för "non-protein-nitrogen" som t.ex. urea, urinsyra, aminosyra etc.

4.9 Överdoser

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdoser associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombositutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten i klinisk relevant utsträckning. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbelblind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparin 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatale och fatale VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar initialt under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolyt eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertension exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första

administreringen av provningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga $C_{\max}$ -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är steady state plasmakoncentrationen för fondaparinux: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) - 2,4 (8 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för $C_{\max}$ (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för $C_{\min}$ (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance >80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp klorbutylelastomer.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett purpurfärgat automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Quixidar förfylld spruta har försetts med ett automatiskt nålskyddssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar. Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämne(n): Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös till svagt gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut djup ventrombos (DVT) och behandling av akut lungemboli (LE), med undantag för hemodynamiskt instabila patienter eller patienter i behov av trombolys eller embolektomi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen för fondaparinux är 7,5 mg (patienter med kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) en gång dagligen, givet som subkutan injektion. För patienter med kroppsvikt < 50 kg är den rekommenderade dosen 5 mg. För patienter med kroppsvikt > 100 kg är den rekommenderade dosen 10 mg.

Behandlingen bör pågå i minst 5 dagar och till dess att patienten är adekvat inställd på oral antikoagulationsbehandling (International Normalised Ratio 2 till 3). Samtidig behandling med orala antikoagulantia bör initieras så snart som möjligt och vanligtvis inom 72 timmar. Den genomsnittliga behandlingens längden i kliniska studier var 7 dagar och den kliniska erfarenheten av behandling i mer än 10 dagar är begränsad.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter - Ingen dosjustering krävs. Hos patienter ≥ 75 år bör fondaparinux användas med försiktighet, eftersom njurfunktionen försämras med åldern (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion - Fondaparinux bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). I denna subgrupp kan, efter en initial dos på 10 mg dagligen, en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.4).

Fondaparinux bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering krävs. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska fondaparinux ges med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Barn - Fondaparinux rekommenderas inte till barn under 17 år på grund av avsaknad av säkerhets- och effektsdata.

Administreringssätt

Fondaparinux ges som en djup subkutan injektion när patienten ligger ner. Injektionsstället ska varieras mellan vänster och höger anterolateral respektive vänster och höger posterolateral bukvägg. För att undvika spill av läkemedlet när den förfyllda sprutan används, ska luftbubblan i sprutan inte avlägsnas före injektion. Hela nålen ska föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingeret. Greppet om hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen.

För ytterligare anvisningar för hantering samt destruktion se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen;
- pågående kliniskt signifikant blödning;
- akut bakteriell endokardit;
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Fondaparinux är endast avsett för subkutan injektion. Administrera ej intramuskulärt.

Erfarenheten av behandling med fondaparinux hos hemodynamiskt instabila patienter är begränsad och ingen erfarenhet finns för patienter i behov av trombolys, embolektomi eller vena cava-filter.

Blödning

Fondaparinux ska användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsbenägenhet, till exempel de med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar (t.ex. trombocytal <50.000/mm³), aktiv ulcerös gastrointestinal sjukdom, nyligen inträffad intrakraniell blödning, eller kort tid efter hjärn-, spinal- eller ögonkirurgi samt hos särskilda patientgrupper som sammanfattats nedan.

Som för övriga antikoagulanter bör fondaparinux användas med försiktighet hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi (<3 dagar) och endast då kirurgisk hemostas är fastställd.

Läkemedel som kan öka risken för blödning ska inte administreras samtidigt med fondaparinux. Dessa läkemedel inkluderar desirudin, fibrinolytiska läkemedel, GP IIb/IIIa-receptorantagonister, heparin, heparinoider läkemedel eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Vid behandling av venös tromboembolism (VTE) bör samtidig behandling med vitamin K-antagonist ske i enlighet med information under avsnitt 4.5. Övriga trombocythämmande läkemedel (acetylsalicylsyra, dipyridamol, sulfipyrazon, tiklopidin eller klopido-rel) och NSAID ska användas med försiktighet. Om samtidig administrering är indicerad är noggrann övervakning nödvändig.

Spinal- eller epiduralanestesi

Hos patienter som erhåller fondaparinux för behandling av VTE, till skillnad från profylaktisk användning, bör spinal- eller epiduralanestesi inte användas vid kirurgiska ingrepp.

Äldre patienter

Denna grupp har en ökad risk för blödning. Eftersom njurfunktionen generellt försämras med åldern, kan äldre patienter uppvisa minskad elimination och ökad exponering av fondaparinux (se avsnitt 5.2). Hos patienter i åldern <65 år, 65-75 och >75 år som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE inträffade blödningar hos 3,0%, 4,5% respektive 6,5%. Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT var motsvarande frekvens av blödningar 2,5%, 3,6% respektive 8,3%, medan frekvensen av blödningar för de patienter som

erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 5,5%, 6,6% respektive 7,4%. Fondaparinux ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2)

Låg kroppsvikt

Den kliniska erfarenheten hos patienter med kroppsvikt <50 kg är begränsad. Fondaparinux bör användas med försiktighet hos denna grupp med en daglig dos på 5 mg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Blödningsrisken ökar med njurinsufficienstagande njurfunktionsnedsättning. Fondaparinux utsöndras främst via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion, måttligt nedsatt njurfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, som erhållit den rekommenderade dosen för behandling av DVT eller LE, inträffade blödningar hos 3,0% (34/1 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) respektive 14,5% (8/55). Hos patienter som erhållit den rekommenderade dosen av enoxaparin för behandling av DVT, var motsvarande frekvens av blödningar 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) respektive 11,1% (2/18) medan frekvensen av blödningar för de patienter som erhållit den rekommenderade dosen av ofraktionerat heparin för behandling av LE var 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) respektive 10,7% (3/28).

Fondaparinux är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Behandlingstiden bör ej överstiga den som studerats vid klinisk prövning (i genomsnitt 7 dagar) (se avsnitt 4.2 , 4.3 och 5.2).

Ingen erfarenhet finns för subgruppen av patienter med både hög kroppsvikt (>100 kg) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min). Fondaparinux bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter en initial dos på 10 mg dagligen kan en reduktion av den dagliga dosen till 7,5 mg övervägas. Detta baseras på farmakokinetiska beräkningar (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Användning av fondaparinux bör övervägas med försiktighet på grund av ökad risk för blödning orsakad av brist på koagulationsfaktorer hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med heparininducerad trombocytopeni

Fondaparinux binder inte till trombocytfaktor 4 och korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II. Effekten och säkerheten av fondaparinux har inte blivit formellt studerad hos patienter med HIT typ II.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blödningsrisken ökar vid samtidig användning av fondaparinux och läkemedel som ökar blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier som gjorts med fondaparinux interagerade inte orala antikoagulantia (warfarin) med farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin.

Trombocythämmare (acetylsalicylsyra), NSAID (piroxikam) och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för fondaparinux. Vid dosen 10 mg, som användes i interaktionsstudierna, påverkade inte fondaparinux blödningstiden vid behandling med acetylsalicylsyra eller piroxikam eller farmakokinetiken för digoxin vid steady state.

4.6 Graviditet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. På grund av begränsad exponering är djurstudier otillräckliga vad gäller påverkan på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller

utveckling efter födsel. Fondaparinux ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos råtta men det är okänt om fondaparinux utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amning rekommenderas ej under behandling med fondaparinux. Oral absorption hos barnet är dock osannolik.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fondaparinux har studerats hos 2 517 patienter som behandlats mot VTE och som behandlats med fondaparinux i 7 dagar i genomsnitt. De vanligaste biverkningarna var blödningskomplikationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna som rapporterats av prövaren som åtminstone möjligen är relaterade till fondaparinux presenteras nedan per frekvensgrupp (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$; sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$; mycket sällsynt: $\leq 10\ 000$) och organsystem, i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Organsystem MedDRA	Biverkningar hos patienter behandlade för VTE ¹
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanlig:</i> blödning (gastrointestinal, hematuri, hematom, epistaxis, hemoptys, uterovaginal blödning, hemartros, okulär, purpura, blåmärke) <i>Mindre vanlig:</i> anemi, trombocytopeni <i>Sällsynt:</i> annan blödning (hepatisk, retroperitoneal, intrakranial/intracerebral), trombocytemi
Immunsystemet	<i>Sällsynt:</i> allergisk reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Sällsynt:</i> ökning av icke proteinbundet kväve (Npn) ²
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanlig:</i> huvudvärk <i>Sällsynt:</i> yrsel
Mag-tarmkanalen	<i>Mindre vanlig:</i> illamående, kräkning
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanlig:</i> onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynt:</i> erytematöst utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanlig:</i> smärta, ödem <i>Sällsynt:</i> reaktioner vid injektionsstället

(1) Enstaka reaktioner har inte beaktats om de inte var medicinskt relevanta.

(2) Npn står för "non-protein-nitrogen" som t.ex. urea, urinsyra, aminosyra etc.

4.9 Överdosering

Fondaparinux i högre doser än de rekommenderade kan ge upphov till ökad risk för blödning. Det finns ingen känd antidot mot fondaparinux.

Överdosering associerat med blödningskomplikationer bör leda till avbrytande av behandlingen och sökande efter primär orsak. Initiering av adekvat terapi som kirurgisk hemostas, blodersättning, transfusion med färsk plasma, plasmaferes ska övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antitrombotiska läkemedel.
ATC-kod: B01AX05.

Farmakodynamiska effekter

Fondaparinux är en syntetisk och selektiv hämmare av aktiverad faktor X (Xa). Den antitrombotiska aktiviteten hos fondaparinux är resultatet av antitrombin III (antitrombin)-medierad selektiv hämning av faktor Xa. Genom selektiv bindning till antitrombin potentierar fondaparinux den endogena neutraliseringen (ca 300 gånger) som antitrombin utövar på faktor Xa. Neutralisering av faktor Xa avbryter blodkoagulationskaskaden och hämmar både trombinbildning och trombositutveckling. Fondaparinux inaktiverar inte trombin (aktiverad faktor II) och har ingen effekt på trombocyter.

Vid de doser av fondaparinux som används för behandling påverkas inte rutinkoagulationstester som aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), activated clotting time (ACT) eller protrombintid (PT) / International Normalised Ratio (INR) i plasma eller blödningstiden eller den fibrinolytiska aktiviteten i klinisk relevant utsträckning. Vid högre doser kan måttliga förändringar av aPTT inträffa. Vid dosen 10 mg, som använts i interaktionsstudier, påverkade inte fondaparinux den antikoagulerande effekten (INR) hos warfarin signifikant.

Fondaparinux korsreagerar inte med serum från patienter med heparininducerad trombocytopeni.

Kliniska studier

Det kliniska prövningsprogrammet för fondaparinux vid behandling av venös tromboembolism var utformat för att visa effekten hos fondaparinux vid behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Fler än 4 874 patienter studerades i kontrollerade fas II- och fas III-studier.

Behandling av djup ventrombos

I en randomiserad dubbel-blind klinisk studie hos patienter med en bekräftad diagnos på akut symptomatisk DVT, jämfördes fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen med enoxaparin 1 mg/kg subkutant två gånger dagligen. Totalt 2 192 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 26 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första administreringen av prövningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatale och fatale VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med enoxaparin (VTE-frekvens 3,9 % respektive 4,1 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,2 % för enoxaparin.

Behandling av lungemboli

En randomiserad öppen klinisk studie utfördes med patienter med akut symptomatisk LE. Diagnosen bekräftades med objektiva tester (lungskintigrafi, lungangiografi eller spiral CT skintigrafi). Patienter med behov av trombolys eller embolektomi eller vena cava-filter exkluderades. Randomiserade patienter kunde ha förbehandlats med ofraktionerat heparin under screeningfasen, men patienter som behandlats i mer än 24 timmar med terapeutisk dos antikoagulant eller patienter med okontrollerad hypertension exkluderades. Fondaparinux 5 mg (kroppsvikt < 50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) subkutant en gång dagligen jämfördes med ofraktionerat heparin i.v bolus (5 000 IE) följt av kontinuerlig i.v. infusion justerad för att bibehålla 1,5 - 2,5 gånger kontrollvärdet för aPTT. Totalt 2 184 patienter behandlades; i båda grupperna behandlades patienterna i minst 5 dagar och upp till 22 dagar (i medeltal 7 dagar). Båda behandlingsgrupperna erhöll behandling med vitamin K-antagonist, vanligtvis initierad inom 72 timmar efter den första

administreringen av provningsläkemedlet, och fortsättningsvis i 90 ± 7 dagar, med regelbunden dosjustering för att erhålla ett INR på 2-3. Primär effektvariabel utgjordes av objektivt verifierade symptomatiska återinsjuknanden av icke fatala och fatala VTE sammanslaget och som rapporterats till och med dag 97. Behandling med fondaparinux visade sig vara likvärdig med ofraktionerat heparin (VTE-frekvens 3,8 % respektive 5,0 %).

Större blödningar under den initiala akuta behandlingsperioden observerades hos 1,3 % av patienterna som behandlades med fondaparinux jämfört med 1,1 % för ofraktionerat heparin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Fondaparinuxnatriums farmakokinetik härleds från fondaparinux plasmakoncentrationer kvantifierad via antifaktor Xa-aktivitet. Endast fondaparinux kan användas för att kalibrera anti-Xa-provet (internationell standard för heparin eller LMWH är inte lämpliga för detta ändamål). Som ett resultat av detta är koncentrationen av fondaparinux uttryckt i milligram (mg).

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas fondaparinux fullständigt och snabbt (den absoluta biotillgängligheten är 100 %). Efter subkutan injektion av 2,5 mg fondaparinux som engångsdos till unga friska individer erhålls en maximal plasmakoncentration (genomsnittligt $C_{\max} = 0,34$ mg/l) efter 2 timmar. Plasmakoncentrationer som är hälften av de genomsnittliga $C_{\max}$ -värdena uppnås 25 minuter efter dosering.

Hos äldre friska individer är fondaparinux farmakokinetik linjär för subkutan administrering inom intervallet 2 till 8 mg. Efter upprepad dosering en gång om dagen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en 1,3-faldig ökning av $C_{\max}$ och AUC.

Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter som genomgått höftledsplastik och erhållit fondaparinux 2,5 mg om dagen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 0,39 (31 %), $T_{\max}$ (h) - 2,8 (18 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,14 (56 %). Hos patienter med höftfraktur är plasmakoncentrationen för fondaparinux vid steady state : $C_{\max}$ (mg/l) - 0,50 (32 %), $C_{\min}$ (mg/l) - 0,19 (58 %), beroende på deras höga ålder.

Hos patienter som erhåller fondaparinux 5 mg (kroppsvikt <50 kg), 7,5 mg (kroppsvikt ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) eller 10 mg (kroppsvikt > 100 kg) en gång dagligen vid behandling av DVT och LE, ger den för kroppsvikt justerade dosen en likvärdig exponering hos alla viktklasser. Medelvärde (variationskoefficient i %) för steady state av farmakokinetiska parametrar för fondaparinux hos patienter med VTE och som erhållit föreslagen dos av fondaparinux en gång dagligen är: $C_{\max}$ (mg/l) - 1,41 (23 %), $T_{\max}$ (h) - 2,4 (8 %) och $C_{\min}$ (mg/l) - 0,52 (45 %). De motsvarande 5:e och 95:e percentilerna är 0,97 och 1,92 för $C_{\max}$ (mg/l) respektive 0,24 och 0,95 för $C_{\min}$ (mg/l).

Distribution

Distributionsvolymen för fondaparinux är begränsad (7-11 liter). Fondaparinux uppvisar *in vitro* en stark och specifik bindning till antitrombin med dosberoende plasmakoncentrationsbindning (98,6% till 97,0% i koncentrationer mellan 0,5 och 2 mg/l). Fondaparinux binds inte i signifikant grad till andra plasmaproteiner, inklusive trombocytfaktor fyra (PF4).

Eftersom fondaparinux inte uppvisar någon signifikant bindning till andra plasmaproteiner än antitrombin, förväntas inte heller några interaktioner med andra läkemedel på grund av konkurrens om proteinbindningsstället.

Metabolism

Även om det inte har utvärderats till fullo finns det inga tecken på att fondaparinux metaboliseras och i synnerhet inget som tyder på att någon aktiv metabolit bildas.

Fondaparinux hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4) *in vitro*. Därmed förväntas inte fondaparinux interagera med andra läkemedel *in vivo* genom hämning av CYP-medierad metabolism.

Utsöndring/Elimination

Halveringstiden i eliminationsfasen ($T_{1/2}$) är omkring 17 timmar hos unga friska individer och omkring 21 timmar hos äldre friska individer. Fondaparinux utsöndras till 64 – 77 % via njurarna i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Barn - Fondaparinux har inte studerats hos denna grupp.

Äldre patienter - Njurfunktionen kan försämrats med stigande ålder och därigenom kan elimineringskapaciteten för fondaparinux hos äldre patienter reduceras. Hos patienter >75 år som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen var beräknat plasmaclearance 1,2 till 1,4 gånger lägre än hos patienter yngre än <65 år. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Nedsatt njurfunktion - I jämförelse med patienter som har normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/minut) som genomgått ortopedisk kirurgi och erhållit fondaparinux 2,5 mg en gång dagligen, är plasmaclearance 1,2-1,4 gånger lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/minut) och i genomsnitt 2 gånger lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) är plasmaclearance ungefär 5 gånger lägre än vid normal njurfunktion. Terminal halveringstid var 29 timmar vid måttligt nedsatt njurfunktion och 72 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Ett liknande mönster har observerats hos patienter som behandlats mot DVT och LE.

Kroppsvikt - Plasmaclearance av fondaparinux ökar med kroppsvikten (9% ökning per 10 kg).

Kön - Inga könsskillnader sågs efter justering för kroppsvikt.

Ras - Skillnader i farmakokinetik på grund av ras har inte studerats prospektivt. Studier på friska asiater (japaner) visade emellertid inte på någon skillnad i farmakokinetisk profil jämfört med friska kaukasiska individer. Inga skillnader i plasmaclearance sågs heller mellan svarta och kaukasiska patienter som genomgick ortopedisk kirurgi.

Nedsatt leverfunktion - Fondaparinux farmakokinetik har inte utvärderats vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudierna gav inte adekvat dokumentation om säkerhetsmarginaler på grund av begränsad exponering hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I glas (1 ml) försedda med en 12,7 mm lång nål av storlek 27 med en kolvpropp klorbutylelastomer.

Quixidar 10 mg/0,8 ml finns i förpackningsstorlekar på 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor med ett lilafärgat automatiskt säkerhetssystem. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den subkutana injektionen ska ges på samma sätt som en vanlig spruta.

Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan de administreras.

Instruktion för självadministrering finns i bipacksedeln.

Quixidar förfylld spruta har försetts med ett automatiskt nålskyddssystem för att förhindra nålsticksskador i samband med injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska destrueras enligt gällande lokala anvisningar. Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 21 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS FRISPLÄPPANDE

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännande för försäljning försäkrar att farmakovigilansplanen, som den beskrivs i versionen från juni 2006 och presenterades i Module 1.8.1. i ansökan för godkännande för försäljning, är fastställd och fungerande innan och medan produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännande för försäljning förbinder sig att genomföra de studier och farmakovigilansåtgärder som beskrivs i farmakovigilansplanen, enligt version 1.2 av riskhanteringsplanen (RMP) som presenterades i Module 1.8.2 i ansökan för godkännande för försäljning, och efterföljande uppdateringar som överenskommits med CHMP.

En uppdaterad RMP ska insändas vid samma tidpunkt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR) i enlighet med CHMPs riktlinje "Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use".

Dessutom ska en uppdaterad RMP skickas in:

- När ny information inkommit som kan påverka nuvarande säkerhetsspecifikation, farmakovigilansplan eller riskminimeringsaktiviteter
- Inom 60 dagar då en viktig (farmakovigilans eller riskminimering) milstolpe uppnåtts
- På begäran av EMEA.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning
Fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En förfylld spruta (0,3 ml) innehåller 1,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNE(N)

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat : {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/005 – 2 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/006 – 7 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/007 – 10 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/008 – 20 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning
Fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE

En förfylld spruta (0,5 ml) innehåller 2,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNE

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat : {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/001 – 2 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/002 – 7 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/003 – 10 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/004 – 20 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

SC/IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning
Fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE

En förfylld spruta (0,4 ml) innehåller 5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

Kroppsvikt under 50 kg.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat : {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/009 – 2 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/010 – 7 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/011 – 10 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/018 – 20 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvätska
fondaparinux Na

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning
Fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE

En förfylld spruta (0,6 ml) innehåller 7,5 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNE

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

Kroppsvikt mellan 50 och 100 kg.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat : {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/012 – 2 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/013 – 7 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/014 – 10 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/019 – 20 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
Fondaparinuxnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE

En förfylld spruta (0,8 ml) innehåller 10 mg fondaparinuxnatrium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNE

Innehåller också: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, 2 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 7 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 10 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem
Injektionsvätska, lösning, 20 förfyllda sprutor med automatiskt säkerhetssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

Kroppsvikt över 100 kg.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat : {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/207/015 – 2 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/016 – 7 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/017 – 10 förfyllda sprutor
EU/1/02/207/020 – 20 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvätska
fondaparinux Na

SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Sats {nummer}

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Quixidar 1,5 mg/0,3 ml injektionsvätska, lösning fondaparinuxnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Quixidar är och vad det används för
2. Innan du använder Quixidar
3. Hur du använder Quixidar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Quixidar ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD QUIXIDAR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Quixidar är ett läkemedel som hjälper till att förhindra att det bildas blodproppar i blodkärlen (ett antitrombosmedel).

Quixidar innehåller en syntetiskt framställd substans som heter fondaparinuxnatrium. Den förhindrar koagulationsfaktor Xa ”tio-A” från att verka i blodet och förhindrar på så sätt oönskade blodproppar (tromboser) att bildas i blodkärlen.

Quixidar används för att:

- förhindra uppkomst av blodproppar i benens eller lungornas vener efter ortopediska operationer (som höft- och knäledsoperation) eller efter bukoperation
- förhindra uppkomst av blodproppar under och kort tid efter en period av nedsatt rörlighet p.g.a. akut sjukdom.

2. INNAN DU ANVÄNDER QUIXIDAR

Använd inte Quixidar:

- om du är allergisk (överkänslig) mot fondaparinuxnatrium eller något av övriga innehållsämnen i Quixidar
- om du blöder kraftigt
- om du har en bakteriell infektion i hjärtat
- om du har en mycket allvarlig njursjukdom.

→ Tala om för din läkare om något av detta stämmer in på dig. Om det gör det ska du **inte** använda Quixidar.

Var särskilt försiktig med Quixidar:

Innan du använder Quixidar behöver din läkare få veta:

- **om du löper risk att få en okontrollerad blödning** som inkluderar:
 - magsår
 - blödningsrubbnings
 - nyligen inträffad **hjärnblödning** (*intrakraniell blödning*)
 - nyligen genomgången **operation** i hjärna, ryggrad eller ögon
- **om du har en allvarlig leversjukdom**
- **om du har en njursjukdom**
- **om du är 75 år eller äldre**
- **om du väger mindre än 50 kg.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Barn

Användningen av Quixidar har inte studerats på barn och ungdomar yngre än 17 år.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel eller nyligen har tagit några. Detta inkluderar även receptfria läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka Quixidars effekt eller påverkas av Quixidar.

Graviditet och amning

Quixidar ska inte ordinerats till gravida kvinnor om det inte är helt nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med Quixidar. Om du är **gravid**, misstänker att du är gravid eller om du **ammar**: → **tala om det för din läkare eller apotekspersonal.**

Viktig information om något innehållsämne i Quixidar

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

3. HUR DU ANVÄNDER QUIXIDAR

Använd alltid Quixidar enligt läkares anvisningar. Följ alltid läkares ordination och anvisningarna på apoteketiketten. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är 2,5 mg en gång per dag som injiceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Om du har en njursjukdom kan dosen minskas till 1,5 mg en gång per dag.

Hur Quixidar ges

- Quixidar ges som en injektion under huden (subkutant) i ett hudveck i nedre delen av buken. Sprutan är förfylld med exakt den dos du behöver. Det är olika sprutor för doserna 2,5 mg och 1,5 mg. **En steg-för-steg-instruktion finns på nästa .**
- Injicera **inte** Quixidar i en muskel.

Hur länge Quixidar ska användas

Du bör fortsätta behandlingen med Quixidar så länge som läkaren anvisat eftersom Quixidar förhindrar att allvarliga sjukdomstillstånd utvecklas.

Om du injicerat för stor mängd av Quixidar

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd så fort som möjligt eftersom det i så fall föreligger en ökad blödningsrisk.

Om du har glömt att ta Quixidar

- **Ta den glömda dosen så fort du kommer ihåg. Injicera inte dubbla doser för att kompensera för de doser du glömt.**
- **Om du är osäker på vad du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.**

Sluta inte att använda Quixidar utan rådgivning

Om du avbryter behandlingen tidigare än din läkare sagt till dig så finns det risk för att en blodpropp bildas i en ven i ditt ben eller i lungan. **Kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.**

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Quixidar orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 100 personer** som behandlas med Quixidar

- **blödning** (t ex vid operationsstället, ett befintligt magsår eller näsblod)
- **anemi** (minskat antal röda blodkroppar).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer** som behandlas med Quixidar

- blåmärken eller svullnad (ödem),
- illamående, kräkning
- bröstsmärta
- andnöd
- hudutslag eller klåda
- vätskande sår vid operationsstället
- feber
- minskat eller ökat antal blodplättar (d v s blodkroppar som behövs för att blodet ska levra sig)
- förhöjda leverenzymvärden.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000 personer** som behandlas med Quixidar

- allergiska reaktioner
- blödning inne i hjärnan eller buken
- ångest eller förvirring
- huvudvärk
- svimning eller yrsel, lågt blodtryck
- dåsighet eller trötthet
- rodnad
- hosta
- bensmärta eller magsmärta
- diarré eller förstoppning
- matsmältningsbesvär
- sårinfektion
- förhöjda bilirubinvärden i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- Minskning av kalium i blodet

Om du får några biverkningar

→ **Tala om för din läkare eller apotekspersonal om någon biverkan blir allvarlig eller besvärande** eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR QUIXIDAR SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn
- Får ej frysas
- Quixidar behöver inte förvaras i kylskåp.

Använd inte Quixidar:

- efter utgångsdatumet som anges på etiketten och kartongen
- om du ser några partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad
- om du ser att sprutan är skadad
- om du har öppnat en spruta men inte avser att använda den direkt.

Kassering av sprutor

Läkemedel och sprutor ska **inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 1,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,3 ml injektionsvätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor samt saltsyra och/eller natriumhydroxid för justering av pH.

Quixidar innehåller inga animaliska produkter.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Quixidar är en klar och färglös injektionsvätska som levereras i förfyllda engångssprutor försedda med ett gult automatiskt säkerhetssystem som hjälper till att förhindra skador, till följd av nålstick, efter användning. Quixidar finns i förpackningar om 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien

Tillverkare:

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
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
recepcia.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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Säkerhetssprutans delar:

- ① Nålskydd
- ② Täckhylsa
- ③ Kolvstång
- ④ Fingregrepp
- ⑤ Skyddshölje



Spruta FÖRE ANVÄNDNING



Spruta EFTER ANVÄNDNING



STEG FÖR STEG-INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING AV QUIXIDAR

Användaranvisning

1. **Tvätta händerna noga** med tvål och vatten. Handdukstorka.
2. **Ta Sprutan ur kartongen och kontrollera att:**
 - utgångsdatumet inte har passerats
 - lösningen är klar och färglös och inte innehåller några partiklar
 - att sprutan inte är skadad eller har varit öppnad

3. **Sitt eller ligg ner i en bekväm ställning.** Välj ut ett ställe på nedre delen av buken (magen), minst 5 cm från naveln (bild A).

Injicera växelvis i nedre bukområdets **högra och vänstra sida** vid injektionstillfällena. Detta hjälper till att minska obehag vid injektionsstället.

Om det inte är möjligt att injicera i nedre bukområdet, rådfråga din sköterska eller läkare för att få anvisningar.



Bild A

4. **Rengör injektionsstället med en spritsvabb.**

5. **Håll sprutan stadigt i ena handen.**

Avlägsna täckhylsan som skyddar kolvstången genom att dra av den (bild B).

Kassera täckhylsan.



Bild B

6. Avlägsna nålskyddet genom att först vrida det och sedan dra av det, i en linje rakt ut från sprutan (bild C).

Kassera nålskyddet.

Viktigt att observera

- **Vidrör inte nålen** och undvik att den kommer i kontakt med någon annan yta innan injektionen.
- Det är normalt att se en liten luftbubbla i sprutan. **Försök inte att avlägsna denna luftbubbla innan injektionen ges** - du kan förlora lite av läkemedlet om du gör det.

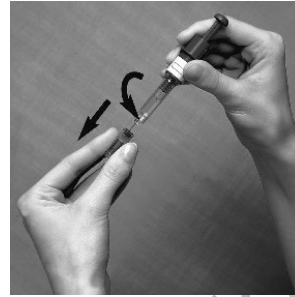


Bild C

7. Nyp försiktigt tag i den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll kvar hudveckets mellan tummen och pekfingeret under hela injektionen (bild D).

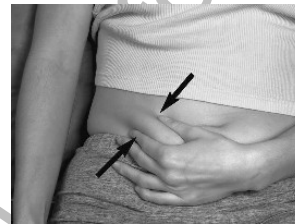


Bild D

8. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålen vinkelrätt i hudveckets (bild E).



Bild E

9. Injicera HELA innehållet i sprutan genom att trycka ned kolvstången så långt det går. Detta kommer att aktivera det automatiska nålskyddssystemet (bild F).



Bild F

10. Släpp kolvstången. Nålen kommer då automatiskt att dras ut ur huden och tillbaka in i ett skyddshölje. Den är därefter permanent låst (bild G).

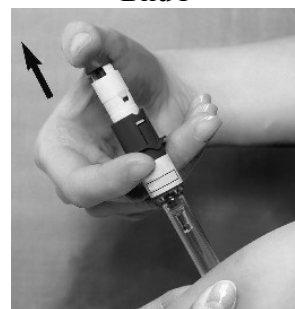


Bild G

Släng inte den använda sprutan bland hushållsavfall. Kassera den enligt instruktioner från din läkare eller apotekspersonal.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning fondaparinuxnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge den inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Quixidar är och vad det används det för
2. Innan du använder Quixidar
3. Hur du använder Quixidar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Quixidar ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD QUIXIDAR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Quixidar är ett läkemedel som hjälper till att förhindra att det bildas blodproppar i blodkärlen (ett antitrombosmedel).

Quixidar innehåller en syntetiskt framställd substans som heter fondaparinuxnatrium. Den förhindrar koagulationsfaktor Xa ”tio-A” från att verka i blodet och förhindrar på så sätt oönskade blodproppar (tromboser) att bildas i blodkärlen.

Quixidar används för att:

- förhindra uppkomst av blodproppar i benens eller lungornas vener efter ortopediska operationer som höft- och knäledsoperation eller efter bukoperation
- förhindra uppkomst av blodproppar under och kort tid efter en period av nedsatt rörlighet p g a akut sjukdom.
- behandla vissa typer av hjärtattacker och svår kärlkramp (bröstsmärta som orsakas av förträngning av artärerna i hjärtat).

2. INNAN DU ANVÄNDER QUIXIDAR

Använd inte Quixidar:

- om du är allergisk (överkänslig) mot fondaparinuxnatrium eller något av övriga innehållsämnen i Quixidar
- om du blöder kraftigt
- om du har en bakteriell infektion i hjärtat
- om du har en mycket allvarlig njursjukdom.

→ Tala om för din läkare om något av detta stämmer in på dig. Om det gör det ska du **inte** använda Quixidar.

Var särskilt försiktig med Quixidar:

Innan du använder Quixidar behöver din läkare få veta:

- **om du löper risk att få en okontrollerad blödning** som inkluderar:
 - magsår
 - blödningsrubbning
 - nyligen inträffad **hjärnblödning** (*intrakraniell blödning*)
 - **nyligen genomgången operation** i hjärna, ryggrad eller ögon
- **om du har en allvarlig leversjukdom**
- **om du har en njursjukdom**
- **om du är 75 år eller äldre**
- **om du väger mindre än 50 kg.**

→ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Barn

Användning av Quixidar har inte studerats på barn och ungdomar yngre än 17 år.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel eller nyligen har tagit några. Detta inkluderar även receptfria läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka Quixidars effekt eller påverkas av Quixidar.

Graviditet och amning

Quixidar ska inte ordinerats till gravida kvinnor om det inte är helt nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med Quixidar. Om du är **gravid**, misstänker att du är gravid eller om du **ammar**: → **tala om det för din läkare eller apotekspersonal.**

Viktig information om något innehållsämne i Quixidar

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

3. HUR DU ANVÄNDER QUIXIDAR

Använd alltid Quixidar enligt läkares anvisningar. Följ alltid läkares ordination och anvisningarna på apoteketiketten. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är 2,5 mg en gång per dag som injiceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Om du har en njursjukdom kan dosen minskas till 1,5 mg en gång per dag.

Hur Quixidar ges

- Quixidar ges som en injektion under huden (subkutan) i ett hudveck i nedre delen av buken. Sprutan är förfylld med exakt den dos du behöver. Det är olika sprutor för doserna 2,5 mg och 1,5 mg. **En steg för steg-instruktion finns på nästa sida.** Vid behandling av vissa typer av hjärtattacker kan sjukvårdspersonalen ge den första dosen direkt in i en ven (*intravenöst*).
- Injicera **inte** Quixidar i en muskel.

Hur länge Quixidar ska användas

Du bör fortsätta behandlingen med Quixidar så länge som läkaren anvisat eftersom Quixidar förhindrar att allvarliga sjukdomstillstånd utvecklas.

Om du injicerat för stor mängd av Quixidar

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd så fort som möjligt eftersom det i så fall föreligger en ökad blödningsrisk.

Om du har glömt att ta Quixidar

- **Ta den glömda dosen så fort du kommer ihåg. Injicera inte dubbla doser för att kompensera för de doser du glömt.**
- **Om du är osäker på vad du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.**

Sluta inte att använda Quixidar utan rådgivning

Om du avbryter behandlingen tidigare än din läkare sagt till dig så finns det risk för att en blodpropp bildas i en ven i ditt ben eller i lungan. **Kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.**

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Quixidar orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 100 personer** som behandlas med Quixidar.

- **blödning** (t ex vid operationsstället, tandköttet, ett befintligt magsår, näsblod)
- **anemi** (minskat antal röda blodkroppar).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 personer** som behandlas med Quixidar.

- Blåmärken eller svullnad (ödem)
- illamående, kräkning
- bröstsmärta
- andnöd
- hudutslag eller klåda
- vätskande sår vid operationsstället
- feber
- minskat eller ökat antal blodplättar (blodkroppar som behövs för att blodet ska levra sig)
- förhöjda leverenzymvärden.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000 personer** som behandlas med Quixidar.

- allergiska reaktioner
- blödning inne i hjärnan eller buken
- ångest eller förvirring
- huvudvärk
- svimning eller yrsel, lågt blodtryck
- dåsighet eller trötthet
- rodnad
- hosta
- bensmärta eller magsmärta
- diarré eller förstoppning
- matsmältningsbesvär
- sårinfektion
- förhöjda bilirubinvärden i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- minskning av kalium i blodet.

Om du får några biverkningar

→ **Tala om för din läkare eller apotekspersonal om någon biverkan blir allvarlig eller besvärande** eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

5. HUR QUIXIDAR SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn
- Får ej frysas
- Quixidar behöver inte förvaras i kylskåp.

Använd inte Quixidar:

- efter utgångsdatumet som anges på etiketten och kartongen
- om du ser några partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad
- om du ser att sprutan är skadad
- om du har öppnat en spruta men inte använder den direkt.

Kassering av sprutor

Läkemedel och sprutor ska **inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 2,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,5 ml injektionsvätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor samt saltsyra och/eller natriumhydroxid för justering av pH.

Quixidar innehåller inga animaliska produkter.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Quixidar är en klar och färglös injektionsvätska som levereras i förfyllda engångssprutor försedda med ett automatiskt säkerhetssystem som hjälper till att förhindra skador, till följd av nålstick, efter användning. Quixidar finns i förpackningar om 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien

Tillverkare:

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
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
recepcia.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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Säkerhetssprutans delar:

- ① Nålskydd
- ② Täckhylsa
- ③ Kolvstång
- ④ Fingergrepp
- ⑤ Skyddshölje



Spruta FÖRE ANVÄNDNING



Spruta EFTER ANVÄNDNING



STEG FÖR STEG-INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING AV QUIXIDAR

Användaranvisning

1. **Tvätta händerna noga** med tvål och vatten. Handdukstorka.
2. **Ta Sprutan ur kartongen och kontrollera att:**
 - utgångsdatumet inte har passerats
 - lösningen är klar och färglös och inte innehåller några partiklar
 - att sprutan inte är skadad eller har varit öppnad

3. Sitt eller ligg ner i en bekväm ställning.

Välj ut ett ställe på nedre delen av buken (magen), minst 5 cm från naveln (bild A).

Injicera växelsvis i nedre bukområdets **högra och vänstra sida** vid injektionstillfällena. Detta hjälper till att minska obehag vid injektionsstället.

Om det inte är möjligt att injicera i nedre bukområdet, rådfråga din sköterska eller läkare för att få anvisningar.



Bild A

4. Rengör injektionsstället med en spritsvabb.

5. Håll sprutan stadigt i ena handen.

Avlägsna täckhysan som skyddar kolvstången genom att dra av den (bild B).

Kassera täckhysan.



Bild B

6. Avlägsna nålskyddet genom att först vrida det och sedan dra av det, i en linje rakt ut från sprutan (bild C).

Kassera nålskyddet.

Viktigt att observera

- **Vidrör inte nålen** och undvik att den kommer i kontakt med någon annan yta innan injektionen.
- Det är normalt att se en liten luftbubbla i sprutan. **Försök inte att avlägsna denna luftbubbla innan injektionen ges** - du kan förlora lite av läkemedlet om du gör det.



Bild C

7. Nyp försiktigt tag i den rengjorda huden så att ett **hudveck bildas**. Håll kvar hudveckets mellan tummen och pekfingret under hela injektionen (bild D).



Bild D

8. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålen vinkelrätt i hudveckets (bild E).



Bild E

9. Injicera HELA innehållet i sprutan genom att trycka ned kolvstången så långt det går. Detta kommer att aktivera det automatiska nålskyddssystemet (bild F).



Bild F

10. Släpp kolvstången. Nålen kommer då automatiskt att dras ut ur huden och tillbaka in i ett skyddshölje. Den är därefter permanent låst (bild G).



Bild G

Släng inte den använda sprutan bland hushållsavfall. Kassera den enligt instruktioner från din läkare eller apotekspersonal.

BIPACKSEDEL

Quixidar 5 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml injektionsvätska, lösning
Quixidar 10 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
fondaparinuxnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Quixidar är och vad används det för
2. Innan du använder Quixidar
3. Hur du använder Quixidar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Quixidar ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD QUIXIDAR ÄR OCH VAD ANVÄNDS DET FÖR

Quixidar är ett läkemedel som behandlar eller hjälper till att förhindra att det bildas blodproppar i blodkärlen. (ett antitrombosmedel).

Quixidar innehåller en syntetiskt framställd substans som heter fondaparinuxnatrium. Den förhindrar koagulationsfaktor Xa ”tio-A” från att verka i blodet och förhindrar på så sätt oönskade blodproppar (tromboser) att bildas i blodkärlen.

Quixidar används för att behandla patienter med en blodpropp i blodkärlen i benen (djup ventrombos) och/eller lungorna (lungemboli).

2. INNAN DU ANVÄNDER QUIXIDAR

Använd inte Quixidar:

- om du är allergisk (överkänslig) mot fondaparinuxnatrium eller något av övriga innehållsämnen i Quixidar
 - om du blöder kraftigt
 - om du har en bakteriell infektion i hjärtat
 - om du har en allvarlig njursjukdom.
- Tala om för din läkare om något av detta stämmer in på dig. Om det gör det ska du **inte** använda Quixidar.

Var särskilt försiktig med Quixidar:

Innan du använder Quixidar behöver din läkare få veta:

- om du har blödningsrisk (okontrollerad blödning) som inkluderar:
 - magsår
 - blödningsrubbnings
 - nyligen inträffad hjärnblödning (intrakraniell blödning)
 - nyligen genomgången operation i hjärna, ryggrad eller ögon
- om du har en allvarlig leversjukdom
- om du har nedsatt njurfunktion

- om du är 75 år eller äldre

→ Tala om för din läkare om något av detta stämmer in på dig.

Barn

Användning av Quixidar har inte studerats på barn och ungdomar yngre än 17 år.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel eller nyligen tagit några.

Detta inkluderar även receptfria läkemedel. Vissa andra läkemedel kan påverka Quixidars effekt eller påverkas av Quixidar.

Graviditet och amning

Quixidar ska inte ordinerats till gravida kvinnor om det inte helt nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med Quixidar. Om du är **gravid**, misstänker att du är gravid eller om du **ammar**

→ tala om det för din läkare eller apotekspersonal.

Viktig information om något innehållsämne i Quixidar

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium per dos och anses därmed vara fritt från natrium.

3. HUR DU ANVÄNDER QUIXIDAR

Använd alltid Quixidar enligt läkares anvisningar. Följ alltid läkares ordination och anvisningarna på apoteketiketten. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din vikt	Vanlig dos
Under 50 kg	5 mg en gång per dag
Mellan 50 kg och 100 kg	7,5 mg en gång per dag
Över 100 kg	10 mg en gång per dag. Denna dos kan sänkas till 7,5 mg en gång per dag om du har måttligt nedsatt njurfunktion.

Du bör injiceras vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Hur Quixidar ges:

- Quixidar ges som en injektion under huden (subkutant) i ett hudveck i nedre delen av buken. Sprutan är förfylld med exakt den dos du behöver. Det är olika sprutor för doserna 5 mg, 7,5 mg och 10 mg. **En steg-för-steg-instruktion finns på nästa sida.**
- Injicera **inte** Quixidar i en muskel.

Hur länge Quixidar ska användas:

Du bör fortsätta behandlingen med Quixidar så länge som läkaren anvisat eftersom Quixidar förhindrar att allvarliga sjukdomstillstånd utvecklas. Behandlingen pågår normalt i minst 5 dagar.

Om du injicerat för stor mängd av Quixidar

Kontakta din läkare eller apotekspersonal för råd så fort som möjligt eftersom det i så fall föreligger en ökad blödningsrisk.

Om du har glömt att ta Quixidar

- Ta den glömda dosen så fort du kommer ihåg. Injicera inte dubbla doser för att kompensera för de doser du glömt.
- Om du är osäker på vad du ska göra, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Sluta inte att använda Quixidar utan rådgivning

Om du avbryter behandlingen tidigare än din läkare sagt till dig så finns det risk för att, din blodpropp inte blir fullständigt behandlad eller att en ny blodpropp bildas i en ven i ditt ben eller i lungan.

Kontakta din läkare eller apotekspersonal innan du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Quixidar orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 100 personer** som behandlas med Quixidar

- **blödning** (t.ex. vid operationsstället, ett befintligt magsår, näsblod eller blåmärken).

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **färre än 1 av 100 personer** som behandlas med Quixidar

- svullnad (ödem)
- huvudvärk
- smärta
- illamående, kräkningar
- minskat antal röda blodkroppar (*anemi*)
- minskat antal blodplättar (d.v.s. blodkroppar som behövs för att blodet ska levra sig)
- förhöjda leverenzymvärden.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **färre än 1 av 1 000 personer** som behandlas med Quixidar

- allergiska reaktioner,
- blödning inne i hjärnan, levern eller buken
- hudutslag
- yrsel
- smärta eller svullnad vid injektionsstället
- ökat antal blodplättar (d.v.s. blodkroppar som behövs för att blodet ska levra sig)
- ökning av kväve som inte är bundet till protein.

Om du får några biverkningar

→ **Tala om för din läkare eller apotekspersonal om någon biverkan blir allvarlig eller besvärande** eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information.

5. HUR QUIXIDAR SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Får ej frysas.
- Quixidar behöver inte förvaras i kylskåp.

Använd inte Quixidar:

- efter utgångsdatumet som anges på etiketten och kartongen
- om du ser några partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad
- om du ser att sprutan är skadad
- om du har öppnat en spruta men inte avser att använda den direkt.

Kassering av sprutor

Läkemedel och sprutor ska **inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Det aktiva substansen är:

- 5 mg fondaparinuxnatrium i 0,4 ml injektionsvätska
- 7,5 mg fondaparinuxnatrium i 0,6 ml injektionsvätska
- 10 mg fondaparinuxnatrium i 0,8 ml injektionsvätska

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor samt saltsyra och/eller natriumhydroxid för justering av pH.

Quixidar innehåller inga animaliska produkter.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Quixidar är en klar och färglös till svagt guldfärgad injektionsvätska som tillhandahålls i förfyllda sprutor försedda med ett automatiskt säkerhetssystem som hjälper till att förhindra skador, till följd av nålstick, efter användning.

Quixidar finns i förpackningar om 2, 7, 10 och 20 förfyllda sprutor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Storbritannien

Tillverkare:

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

Denna bipacksedeln godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

AVÄNDARANVISNING

Säkerhetssprutan delar:

- ① Nålskydd
- ② Täckhylsa
- ③ Kolvstång
- ④ Fingregrepp
- ⑤ Skyddshölje



Spruta FÖRE ANVÄNDNING



Spruta EFTER ANVÄNDNING



STEG FÖR STEG-INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING AV QUIXIDAR

Användaranvisning

1. Tvätta händerna noga med tvål och vatten. Handdukstorka.
2. Ta sprutan ur kartongen och kontrollera att:
 - utgångsdatumet inte har passerats
 - lösningen är klar och färglös till svagt gul och inte innehåller några partiklar
 - att sprutan inte är skadad eller har varit öppnad

3. Sitt eller ligg ner i en bekväm ställning. Välj ut ett ställe på nedre delen av buken (magen), minst 5 cm från naveln (bild A). **Injicera växelvis** i nedre bukområdets **högra och vänstra sida** vid injektionstillfällena.

Om det inte är möjligt att injicera i nedre bukområdet, rådfråga din sköterska eller läkare för att få anvisningar.



Bild A

4. Rengör injektionsstället med en spritsvabb.

5. Håll sprutan stadigt i ena handen.

Avlägsna täckhylsan som skyddar kolvstången genom att dra av den (bild B). Kassera täckhylsan.



Bild B

6. Avlägsna nålskyddet genom att först vrida det och sedan dra av det, i en linje rakt ut från sprutan. (bild C). **Kassera nålskyddet.**

Viktigt att observera

- **Vidrör inte nålen** och undvik att den kommer i kontakt med någon annan yta innan injektionen.
- Det är normalt att se en liten luftbubbla i sprutan. **Försök inte att avlägsna denna luftbubbla innan injektionen ges**, - kan förlora lite av läkemedlet om du gör det.



Bild C

7. Nyp försiktigt tag i den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll kvar hudvecket mellan tummen och pekfingret under hela injektionen (bild D).



Bild D

8. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålen vinkelrätt (med 90° vinkel) i hudvecket (bild E).



Bild E

9. Injicera HELA innehållet i sprutan genom att trycka ned kolvstången så långt det går. Detta kommer att aktivera det automatiska nålskyddssystemet (bild F).



Bild F

10. Släpp kolvstången. Nålen kommer då automatiskt att dras ut ur huden och tillbaka in i ett skyddshölje. Den är därefter permanent låst (bild G).



Bild G

Släng inte den använda sprutan i hushållsavfallet. Kassera den enligt instruktioner från din läkare eller apotekspersonal.