

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce (0,3 ml) satur 1,5 mg nātrija fondaparīnusa (fondaparīnux sodium).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozās trombembolijas profilakse pieaugušajiem, kam tiek veikta liela ortopēdiska apakšējo ekstremitāšu operācija, piemēram, gūžas kaula lūzuma gadījumā, liela ceļa locītavas operācija vai gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija.

Venozās trombembolijas profilakse pieaugušajiem, kam tiek veikta operācija vēdera dobumā, ja tiek izlemts, ka viņiem ir augsts trombembolisko komplikāciju risks, piemēram, pacientiem, kuriem tiek veikta operācija sakarā ar vēzi vēdera dobumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pieaugušiem pacientiem, kam ir augsts VTE risks un kas ir nekustīgi tādas akūtas slimības kā sirds mazspēja un/vai akūtu elpošanas traucējumu un/vai akūtas infekcijas vai iekaisuma slimības dēļ.

Pieaugušu pacientu ārstēšana akūtas, simptomātiskas, spontānas kāju virspusējo vēnu trombozes gadījumā bez vienlaicīgas dziļo vēnu trombozes (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Pacienti, kuriem tiek veiktas lielas ortopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas*

Ieteicamā fondaparīnusa deva ir 2,5 mg reizi dienā, lietojot pēc operācijas subkutānas injekcijas veidā.

Sākusdeva jāievada 6 stundas pēc ķirurģiskas brūces slēgšanas, ja ir nodrošināta hemostāze.

Ārstēšana jāturpina, kamēr samazinās venozas trombembolijas risks, parasti līdz brīdim, kad pacients tiek izrakstīts ambulatoriskai aprūpei, vismaz 5 – 9 dienas pēc operācijas. Pieredze liecina, ka pacientiem, kam tiek veikta operācija gūžas kaula lūzuma dēļ, VTE risks saglabājas ilgāk nekā 9 dienas pēc operācijas. Šiem pacientiem jāapsver ilgstoša profilakse ar fondaparīnusu līdz papildus 24 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Medikamentozi ārstēti pacienti, kam ir augsts trombembolisku komplikāciju risks, ņemot vērā individuālā riska vērtējumu*

Ieteicamā fondaparīnukša deva ir 2,5 mg reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Medikamentozi ārstētiem pacientiem klīniski pētīts ārstēšanas ilgums 6 – 14 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana*

Ieteicamā fondaparīnukša deva ir 2,5 mg reizi dienā, ievadot zemādas injekcijas veidā. 2,5 mg fondaparīnukša terapija piemērota pacientiem, kuriem ir akūta, simptomātiska, izolēta, spontāna kāju virspusējo vēnu tromboze, kas ir vismaz 5 cm gara un apstiprināta ar ultrasonogrāfisko izmeklēšanu vai citām objektīvām metodēm. Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk pēc diagnosticēšanas, ja ir izslēgta vienlaicīga DzVT vai virspusējo vēnu tromboze 3 cm robežās no v. *saphena* un v. *femoralis* savienojuma vietas. Ārstēšana jāturpina vismaz 30 dienas un ne ilgāk kā 45 dienas pacientiem ar lielu trombembolisko komplikāciju risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

- *Pacienti, kuriem paredzēta operācija vai citas invazīvas procedūras*  
Pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi, kuriem paredzēta operācija vai citas invazīvas procedūras, fondaparīnukšu, ja vien iespējams, nevajadzētu ievadīt 24 stundu laikā pirms operācijas. Fondaparīnukša ievadīšanu var atsākt ne ātrāk kā 6 stundas pēc operācijas, ja ir nodrošināta hemostāze.

#### *Īpašas pacientu grupas*

Pacientiem, kam veic operāciju, pirmās fondaparīnukša injekcijas laiks stingri jāievēro  $\geq 75$  gadus veciem pacientiem un/vai tiem, kam ķermeņa masa ir  $< 50$  kg, un/vai pacientiem ar nieru mazspēju, ja kreatinīna klīrenss ir 20 – 50 ml/min.

Fondaparīnukšu pirmo reizi drīkst ievadīt ne ātrāk kā 6 stundas pēc operācijas pabeigšanas. Injekciju nedrīkst veikt, ja nav nodrošināta hemostāze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

- *VTE profilakse* - fondaparīnukšu nedrīkst lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir 20 – 50 ml/min, devu jāsamazina līdz 1,5 mg reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devu nav jāsamazina pacientiem ar viegliem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $> 50$  ml/min).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnukšu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 20 – 50 ml/min, devu jāsamazina līdz 1,5 mg reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devu nav jāsamazina pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $> 50$  ml/min). 1,5 mg devas ievadīšanas drošums un efektivitāte nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu mazspēja*

- *VTE profilakse* – pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparīnukss jālieto uzmanīgi, jo pētījumi šai pacientu grupai nav veikti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnukša ievadīšanas drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tāpēc fondaparīnukšu šiem pacientiem neiesaka lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija* - Fondaparīnukšu neiesaka lietot bērniem līdz 17 gadu vecumam drošuma un efektivitātes datu trūkuma dēļ.

#### *Maza ķermeņa masa*

- *VTE profilakse* –pacienti, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 50 kg, ir paaugstināts asiņošanas risks. Fondaparīnukša eliminācija samazinās proporcionāli ķermeņa masai. Šiem pacientiem fondaparīnukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnukša ievadīšanas drošums un efektivitāte pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 50 kg, nav pētīta, tāpēc fondaparīnukšu šiem pacientiem neiesaka lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Fondaparīnukšu ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Ievadīšanas vieta jāmaina starp vēdera priekšējās sienas kreiso un labo priekšējo sānu un kreiso un labo mugurējo sānu apvidu. Lai izvairītos no zāļu zuduma, lietojot pilnšļirci, pirms injekcijas neizvadiet no šļirces gaisa burbuli. Adata visā tās garumā jāiedur perpendikulāri ādas krokā, kas satverta ar īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka jātur visu injekcijas laiku.

Papildus norādījumus par lietošanu, sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Akūts bakteriāls endokardīts.
- Smaga nieru mazspēja, ja kreatinīna klīrenss ir < 20 ml/min.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Fondaparīnukss paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Nelietot intramuskulāri.

#### *Asiņošana*

Fondaparīnukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam ir palielināts asiņošanas risks, piemēram, tiem, kam ir iedzimti vai iegūti asiņošanas traucējumi (piemēram, trombocītu skaits < 50 000/mm<sup>3</sup>), aktīva kuņģa-zarnu trakta čūlas slimība un nesen bijusi intrakraniāla asiņošana, vai neilgi pēc smadzeņu, mugurkaula vai acu operācijas, kā arī īpašām pacientu grupām, kas minētas tālāk.

- *VTE profilaksei* - zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar fondaparīnukšu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmasas heparīns (ZMMH). Nepieciešamības gadījumā vienlaicīgi jāveic terapija ar K vitamīna antagonistu atbilstoši 4.5 nodaļā sniegtai informācijai. Citas prettrombocītu zāles (acetilsalicilskābe, dipiridamols, sulfpirazons, tiklopidīns vai klopidoģrels) un NPL jālieto uzmanīgi. Ja ir svarīgi lietot zāles vienlaikus, jāveic stingra kontrole.
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai* – pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar citām zālēm, kas palielina asiņošanas risku, fondaparīnukss jālieto piesardzīgi.

#### *Pacienti ar virspusējo vēnu trombozi*

Pirms fondaparīnukša terapijas uzsākšanas ir nepieciešams ar kompresijas ultraskaņas izmeklējumu vai objektīvām metodēm apstiprināt virspusējo vēnu trombozi, kas atrodas vairāk nekā 3 cm no *v. saphena* un *v. femoralis* savienojuma vietas, un izslēgt vienlaicīgas DzVT iespēju. Nav datu par 2,5 mg fondaparīnukša lietošanu pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi un vienlaicīgu DzVT vai ar virspusējo vēnu trombozi 3 cm robežās no *v. saphena* un *v. femoralis* savienojuma vietas (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

2,5 mg fondaparīnukša lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta šādām grupām: pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi, kas radusies pēc skleroterapijas vai kā komplikācija no intravenozās sistēmas, pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi anamnēzē iepriekšējo 3 mēnešu laikā, pacientiem ar

venožu trombembolisku slimību anamnēzē iepriekšējo 6 mēnešu laikā vai pacientiem ar ļaundabīgu audzēju (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku operāciju, lietojot vienlaikus fondaparīnu un spinālu/epidurālu anestēziju vai veicot spinālu punkciju, nevar noliegt epidurālas vai spinālas hematomas veidošanos, kas var izraisīt ilgstošu vai pastāvīgu paralīzi. Šo reti sastopamo traucējumu risks var būt lielāks, lietojot pēc operācijas epidurālus ilgkatetrus vai vienlaikus lietojot citas hemostāzi ietekmējošas zāles.

#### *Gados veci pacienti*

Gados veciem cilvēkiem ir palielināts asiņošanas risks. Tā kā nieru darbība līdz ar vecumu parasti vājinās, gados veciem pacientiem var būt samazināta eliminācija un pastiprināta fondaparīna iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Fondaparīnu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Maza ķermeņa masa*

- *VTE profilakse* –pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 50 kg, ir paaugstināts asiņošanas risks. Fondaparīna eliminācija samazinās proporcionāli ķermeņa masai. Šiem pacientiem fondaparīns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – nav pieejami klīniski dati par fondaparīna lietošanu virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai pacientiem, kuriem ķermeņa masa nepārsniedz 50 kg. Tāpēc fondaparīns nav ieteicams virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai šiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

- *VTE profilakse* - zināms, ka fondaparīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, ir palielināts asiņošanas un VTE risks, un viņi jāārstē uzmanīgi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pieejams maz klīnisko datu par pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min.
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir <20 ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir robežās no 20 līdz 50 ml/min, deva jāsamazina līdz 1,5 mg reizi dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). 1,5 mg lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta.

#### *Smaga aknu mazspēja*

- *VTE profilakse* - fondaparīna deva nav jāpielāgo. Tomēr fondaparīna lietošana rūpīgi jāapsver, jo pacientiem ar smagu aknu mazspēju ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – nav pieejami klīniski dati par fondaparīna lietošanu virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai pacientiem ar smagu aknu mazspēju. Tāpēc fondaparīns nav ieteicams virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai šiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT). Fondaparīna efektivitāte un drošums nav formāli pētīti pacientiem ar 2. tipa HIT. Fondaparīns nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnu.

#### *Alerģija pret lateksu*

Pilnšļirces adatas aizsargs satur sausu dabīgo lateksa gumiju, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret lateksu.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot vienlaikus fondaparinuksu un zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, palielinās asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perorālie antikoagulanti (varfarīns), trombocītu inhibitori (acetilsalicilskābe), NPL (piroksikāms) un digoksīns neietekmē fondaparinuksa farmakokinētiku. Fondaparinuksa deva (10 mg) mijiedarbības pētījumos bija lielāka nekā ieteicamā deva šīm indikācijām. Fondaparinukss neietekmēja ne varfarīna ietekmi uz INR, ne asinesteces laiku acetilsalicilskābes vai piroksikāma lietošanas laikā, ne digoksīna farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā.

##### *Turpmāka terapija ar citu antikoagulantu*

Ja turpmākā terapija jāsāk ar heparīnu vai ZMMH, pirmā injekcija parasti jāveic vienu dienu pēc pēdējās fondaparinuksa injekcijas.

Ja nepieciešama turpmāka terapija ar K vitamīna antagonistu, ārstēšana ar fondaparinuksu jāturpina, līdz tiek sasniegts mērķa INR.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav datu par fondaparinuksa lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Ierobežotās iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām un attīstību pēc dzemdībām. Fondaparinuksu grūtniecēm drīkst ordinēt tikai galējās nepieciešamības gadījumā.

##### Barošana ar krūti

Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparinuksu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

##### Fertilitāte

Nav pieejami dati par fondaparinuksa ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem nav norādījuši ne uz kādu ietekmi uz fertilitāti.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības saistībā ar fondaparinuksa lietošanu ir ar asiņošanu saistītas komplikācijas (dažādās vietās, ieskaitot retus intrakraniālas/ intracerebrālas un retroperitoneālas asiņošanas gadījumus) un anēmija. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks, fondaparinukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparinuksa drošums tika vērtēts:

- 3 595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļas ilgas profilakses (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientiem, kam tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti līdz 14 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientiem, kam tiek veikta NS vai MIBSTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientiem, kam tiek veikta MISTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);

- 2 517 pacientiem, kam tika ārstēta venoza trombembolija un kas tika ārstēti ar fondaparīnuksu vidēji 7 dienas (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml un Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šīs blakusparādības jāvērtē indikāciju ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā. AKS programmā ziņotais nevēlamo blakusparādību profils atbilst blakusparādībām, kas konstatētas VTE profilakses laikā.

Blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmas klasei un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums noteikts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ).

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA</b>                             | <b>bieži (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>                                                                                                                                                    | <b>retāk (<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>                       | <b>reti (<math>\geq 1/10\,000</math>, <math>&lt; 1/1\,000</math>)</b>                                    |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | pēcoperācijas brūces infekcijas                                                                          |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>                        | anēmija, pēcoperācijas asiņošana, dzemdes un maksts asiņošana*, hemoptīze, hematūrija, hematoma, smaganu asiņošana, purpura, deguna asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hemartroze*, acu asiņošana*, zilumi* | trombocitopēnija, trombocitēmija, izmainīta trombocītu funkcija, koagulācijas traucējumi | retroperitoneāla asiņošana*, aknu, intrakraniāla/intracerebrāl a asiņošana*                              |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | alerģiska reakcija (tostarp ļoti reti ziņojumi par angioedēmu, anafilaktoīdu/anafilaktisku reakciju)     |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipokaliēmija, neolbaltumvielu slāpekļa (Nos) palielināšanās <sup>(1)</sup>                              |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                   | galvassāpes                                                                              | nemiers, apjukums, reibonis, miegainība, vertigo                                                         |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipotensija                                                                                              |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> |                                                                                                                                                                                                                   | dispnoja                                                                                 | klepus                                                                                                   |
| <i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   | slikta dūša, vemšana                                                                     | sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                |
| <i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>                       |                                                                                                                                                                                                                   | novirzes aknu darbības rādītājos, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās                     | bilirubinēmija                                                                                           |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   | eritematozi izsitumi, nieze                                                              |                                                                                                          |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>             |                                                                                                                                                                                                                   | tūska, perifēra tūska, sāpes, drudzis, sāpes krūtīs, izdalījumi no brūces                | reakcija injekcijas vietā, sāpes kājās, nogurums, pietūkums, sinkope, karstuma viļņi, dzimumorgānu tūska |

<sup>(1)</sup> Nos nozīmē neolbaltumvielu slāpekļi, piemēram, urīnviela, urīnskābe, aminoskābe utt.

\* Blakusparādības radās, lietojot lielākas devas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml un 10 mg/0,8 ml.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot lielāku fondaparīnukša devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Nav zināms fondaparīnukša antidots.

Ja pārdozēšanas gadījumā rodas asiņošanas sarežģījumi, ārstēšana ir jāpārtrauc un jāmeklē primārais cēlonis. Jāapsver terapija, piemēram, ķirurģiska hemostāze, asins aizstājterapija, svaigas plazmas transfūzijas un plazmaferēze.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: prettrombotiskie līdzekļi.  
ATĶ kods: B01AX05

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Fondaparīnukss ir sintētisks un selektīvs aktivēta X (Xa) faktora inhibitors. Fondaparīnukša prettrombotiskā darbība ir saistīta ar antitrombīna III (ATIII) mediētu selektīvu Xa faktora nomākšanu. Selektīvi saistoties ar ATIII, fondaparīnukss pastiprina (aptuveni 300 reizes) dabisko ATIII veikto Xa faktora neitralizēšanu. Xa faktora neitralizēšana pārtrauc asinsreces kaskādi un nomāc gan trombīna veidošanos, gan trombu rašanos. Fondaparīnukss neinaktivē trombīnu (aktivētu II faktoru) un neietekmē trombocītus.

Lietojot 2,5 mg devu, fondaparīnukss neietekmē parasto asinsreces testu rezultātus, piemēram, aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT – activated partial thromboplastin time), aktivēto asinsreces laiku (ACT – activated clotting time) vai protrombīna laiku (PT – prothrombin time)/starptautisko normalizēto attiecību (INR – international normalized ratio) plazmā, kā arī asinsreces laiku un fibrinolītisko aktivitāti. Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par aPTT paildzināšanos.

Fondaparīnukssam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnukšu.

#### Klīniskie pētījumi

### **Venozās trombembolijas profilakse pacientiem, kuriem tiek veiktas lielas ortopēdiskas apakšējo ekstremitāšu operācijas, līdz 9 dienām ilgi**

Fondaparīnukša klīniskā programma bija plānota, lai pierādītu fondaparīnukša efektivitāti venozās trombembolijas (VTE) novēršanā, t.i., proksimālās un distālās dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) novēršanā pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju, piemēram, gūžas kaula lūzuma gadījumā, lielu ceļa locītavas operāciju vai gūžas endoprotezēšanas operāciju. Kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos pētīja vairāk nekā 8000 pacientu (gūžas kaula lūzums – 1711, gūžas locītavas endoprotezēšana – 5829, liela ceļa locītavas operācija – 1367). 2,5 mg fondaparīnukša reizi dienā sāka lietot 6 – 8 stundas pēc operācijas, rezultātu salīdzināja ar 40 mg enoksaparīna, ko reizi dienā sāka lietot 12 stundas pirms operācijas vai ar 30 mg, ko divreiz dienā sāka lietot 12 – 24 stundas pēc operācijas.

Veicot apkopotu šo pētījumu analīzi, ieteicamā fondaparīnusa dozēšanas shēma, salīdzinot ar enoksaparīnu, nozīmīgi mazināja (54% [95% TI, 44%; 63%]) VTE sastopamību līdz 11. pēcoperācijas dienai, neatkarīgi no veiktās operācijas veida. Vairumu rezultātu diagnosticēja ar iepriekš plānotu venogrāfiju, un tie ietvēra galvenokārt distālu DzVT, bet nozīmīgi mazinājās arī proksimālās DzVT sastopamība. Simptomātisku VTE, tostarp PE, sastopamība būtiski neatšķīrās starp terapijas grupām.

Pētījumos, veicot salīdzināšanu ar 40 mg enoksaparīna, ko reizi dienā sāka lietot 12 stundas pirms operācijas, masīvu asiņošanu novēroja 2,8% ar ieteicamo fondaparīnusa devu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,6% ar enoksaparīnu ārstēto pacientu.

#### **Venozās trombembolijas novēršana pacientiem, kuriem tiek veiktas operācijas gūžas kaula lūzuma dēļ un kas ārstēti 24 dienas pēc sākotnējās 1 nedēļu ilgas profilakses**

Randomizētā dubultmaskētā klīniskā pētījumā 737 pacientus ārstēja ar 2,5 mg fondaparīnusa reizi dienā 7 +/- 1 dienas pēc operācijas gūžas kaula lūzuma dēļ. Šī perioda beigās 656 pacienti pēc nejaušības principa saņēma 2,5 mg fondaparīnusa reizi dienā vai placebo vēl papildus 21 +/- 2 dienas. Fondaparīnuss nozīmīgi mazināja VTE kopējo sastopamību, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 3 pacienti (1,4%) pret 77 pacientiem (35%)]. Vairums (70/80) no reģistrētiem VTE gadījumiem bija venogrāfiski atklāta bezsimptomu DzVT. Fondaparīnuss nozīmīgi mazināja arī simptomātisku VTE (DzVT un/vai PE) sastopamību [attiecīgi 1 pacients (0,3%) pret 9 (2,7%) pacientiem], tostarp placebo grupā novēroti divi letāli PE gadījumi. Masīvu asiņošanu (visos gadījumos no operācijas brūces un nevienā gadījumā ar letālu iznākumu) novēroja 8 ar 2,5 mg fondaparīnusa ārstētiem pacientiem (2,4%), salīdzinot ar 2 ar placebo ārstētiem pacientiem (0,6%).

#### **Venozās trombembolijas profilakse pacientiem, kam tiek veikta operācija vēdera dobumā, ja tiek izlemts, ka viņiem ir augsts trombembolisku komplikāciju risks, piemēram, pacientiem, kam tiem veiktas vēža operācijas vēdera dobumā**

Dubultaklā klīniskajā pētījumā 2927 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu fondaparīnusu 2,5 mg vienu reizi dienā vai dalteparīnu 5000 SV vienu reizi dienā ar vienu 2500 SV injekciju pirms operācijas un pirmo 2500 SV injekciju pēc operācijas 7+2 dienas. Biežāk veiktās operācijas bija resnās zarnas un taisnās zarnas operācijas, kuņģa, aknu operācijas, holecistektomija vai citas žultsceļu operācijas. Sešdesmit deviņiem procentiem pacientu tika veiktas vēža operācijas. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kam tika veiktas uroloģiskas operācijas (izņemot nieru) vai ginekoloģiskas operācijas, laparoskopiskas operācijas vai asinsvadu operācijas.

Šajā pētījumā kopējais venozās trombembolijas (VTE) biežums terapijā ar fondaparīnusu bija 4,6% (47/1027), salīdzinot ar 6,1% (62/1021) terapijā ar dalteparīnu: priekšrocību īpatsvara samazinājums [95%TI] = -25.8% [-49.7%, 9.5%]. Atšķirību starp terapijas grupām attiecībā uz kopējo VTE skaitu, kura nebija statistiski nozīmīga, galvenokārt noteica asimptomātiskas distālas dziļo vēnu trombozes (DVT) samazināšanās. Simptomātiskas DVT biežums terapijas grupās bija līdzīgs: 6 pacientiem (0,4%), kuri saņēma fondaparīnusu, un 5 pacientiem (0,3%), kuri saņēma dalteparīnu. Pacientu apakšgrupā, kuriem tika veiktas vēža operācijas, (69% no pacientu populācijas), VTE biežums pacientiem, kuri saņēma fondaparīnusu, bija 4,7%, salīdzinot ar 7,7% pacientiem, kuri saņēma dalteparīnu.

Smaga asiņošana tika novērota 3,4% pacientu, kuri saņēma fondaparīnusu, un 2,4% pacientu, kuri saņēma dalteparīnu.

#### **Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir augsts trombembolisku komplikāciju risks ierobežota kustīguma dēļ akūtas slimības laikā**

Randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā 839 pacienti tika ārstēti ar 2,5 mg fondaparīnusa reizi dienā vai placebo 6 – 14 dienas. Šajā pētījumā bija iekļauti akūti slimi medikamentozi ārstēti pacienti  $\geq 60$  g.v., kam paredzams gultas režīms vismaz četras dienas un kas bija hospitalizēti III/IV pakāpes sastrēguma sirds mazspējas dēļ (pēc NYHA klasifikācijas) un/vai akūtas elpceļu slimības un/vai akūtas infekcijas vai iekaisuma slimības dēļ. Fondaparīnuss nozīmīgi samazināja kopējo VTE biežumu, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 18 pacienti (5,6%) pret 34 pacientiem (10,5%)]. Lielākajā daļā gadījumu traucējumi bija asimptomātiska distāla DzVT. Fondaparīnuss arī nozīmīgi samazināja

konstatētas letālas PE biežumu [attiecīgi 0 pacienti (0,0%) pret 5 pacientiem (1,2%)]. Masīvu asiņošanu novēroja 1 pacientam (0,2%) katrā grupā.

### **Pacientu ar akūtu, simptomātisku, spontānu virspusējo vēnu trombozi bez vienlaicīgas dziļo vēnu trombozes (DzVT) ārstēšana**

Randomizētā, dubultmaskētā, klīniskā pētījumā (CALISTO) piedalījās 3002 pacienti ar akūtu, simptomātisku, izolētu, spontānu kāju virspusējo vēnu trombozi, vismaz 5 cm garu, kas bija apstiprināta ar kompresijas ultrasonogrāfijas palīdzību. Pacienti netika iekļauti, ja viņiem vienlaikus bija DzVT vai virspusējo vēnu tromboze 3 cm robežās no v. *saphena* un v. *femoralis* savienojuma vietas. Pacienti tika izslēgti, ja viņiem bija smaga aknu mazspēja, smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), maza ķermeņa masa (< 50 kg), ļaundabīgs audzējs, simptomātiska plaušu embolija (PE), nesēnā anamnēzē bijusi DzVT/PE (<6 mēneši) vai virspusējo vēnu tromboze (<90 dienas), virspusējo vēnu tromboze saistībā ar skleroterapiju vai kā i.v. sistēmas komplikācija, vai viņiem bija liels asiņošanas risks.

Pacienti tika randomizēti saņemt fondaparinuksu pa 2,5 mg reizi dienā vai placebo 45 dienas papildus elastīgo zeķu, pretsāpju līdzekļu un/vai lokāli lietojamu NPL pretiekaisuma līdzekļu lietošanai. Novērošana turpinājās līdz 77. dienai. Pētījuma grupā bija 64% sieviešu, vidējais vecums 58 gadi, 4,4% kreatinīna klīrenss bija <50 ml/min.

Primārais efektivitātes iznākums – kombinēts rādītājs, kas ietver simptomātisku plaušu emboliju, simptomātisku DzVT, simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes paplašināšanos, simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes atkārtošanos vai nāvi līdz 47. dienai – nozīmīgi mazinājās no 5,9% placebo grupas pacientiem līdz 0,9% tiem, kuri saņēma 2,5 mg fondaparinuksa (relatīvā riska samazinājums: 85,2%; 95% TI no 73,7% līdz 91,7% [ $p<0,001$ ]). Fondaparinuksu saņēmušajiem pacientiem arī nozīmīgi mazinājās katras primārā iznākuma trombemboliskās sastāvdaļas sastopamība: simptomātiska plaušu embolija [0 (0%) vs 5 (0,3%) ( $p=0,031$ )], simptomātiska DzVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); relatīvā riska samazinājums 83,4% ( $p<0,001$ )], simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes paplašināšanās [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relatīvā riska samazinājums 92,2% ( $p<0,001$ )], simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes atkārtošanās [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relatīvā riska samazinājums 79,2% ( $p<0,001$ )].

Mirstība bija maza un līdzīga ārstēšanas grupās ar 2 (0,1%) nāves gadījumiem fondaparinuksa grupā pret 1 (0,1%) nāves gadījumu placebo grupā.

Efektivitāte saglabājās līdz 77. dienai un bija vienāda visās iepriekš definētajās apakšgrupās, to vidū pacientiem ar varikozām vēnām un pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi zem ceļa locītavas.

Plaša asiņošana ārstēšanas laikā radās 1 (0,1%) ar fondaparinuksu ārstētam pacientam un 1 (0,1%) ar placebo ārstētam pacientam. Klīniski nozīmīga asiņošana, kas nebija plaša, radās 5 (0,3%) ar fondaparinuksu ārstētiem pacientiem un 8 (0,5%) ar placebo ārstētiem pacientiem.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### *Uzsūkšanās*

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparinukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparinuksa injekcijas jauniem veseliem cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā (vidējā  $C_{max} = 0,34$  mg/l) tiek sasniegta 2 stundas pēc devas ievadīšanas. Puse no vidējās  $C_{max}$  koncentrācijas plazmā tiek sasniegta 25 minūtes pēc devas ievadīšanas.

Gados veciem cilvēkiem fondaparinuksa farmakokinētika ir lineāra, ievadot 2 – 8 mg subkutāni. Pēc lietošanas reizi dienā līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 3 – 4 dienām,  $C_{max}$  un AUC palielinās 1,3 reizes.

Vidējā (SK%) fondaparinuksa farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparinuksa reizi dienā:  $C_{max}$  (mg/l) –

0,39 (31%),  $T_{\max}$  (h) – 2,8 (18%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Pacienti ar gūžas kaula lūzumu lielāka vecuma dēļ fondaparīnukša līdzsvara koncentrācija plazmā ir šāda:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

#### *Izkliede*

Fondaparīnukša izkļiedes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnukss izteikti un specifiski saistās ar antitrombīna olbaltumu no devas atkarīgā veidā atkarībā no koncentrācijas plazmā (98,6% – 97,0%, ja koncentrācija ir 0,5 – 2 mg/l). Fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

Tā kā fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar plazmas olbaltumiem, izņemot ATIII, nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem.

#### *Biotransformācija*

Lai gan nav pilnīgi izpētīts, nav pierādījumu par fondaparīnukša metabolismu un īpaši nav pierādījumu par aktīvu metabolītu veidošanos.

*In vitro* fondaparīnukss nenomāc CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4). Tādējādi *in vivo* fondaparīnukšam nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm, nomācot CYP mediētu metabolismu.

#### *Eliminācija*

Eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 17 stundas veselīgiem jauniem cilvēkiem un aptuveni 21 stunda veselīgiem gados veciem cilvēkiem. 64 – 77% fondaparīnukša tiek izvadīti caur nierēm nemainīta savienojuma veidā.

#### *Īpašas pacientu grupas*

**Bērni** - Fondaparīnukss nav pētīts VTE profilaksei vai virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai šai pacientu grupai.

**Gados veci pacienti** - Līdz ar vecumu var vājināties nieru darbība, un tādēļ gados veciem cilvēkiem var mazināties fondaparīnukša eliminācijas spēja. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem kam veic ortopēdisku operāciju, aprēķinātais plazmas klīrenss bija 1,2 – 1,4 reizes mazāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem.

**Nieru mazspēja** - Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), pacientiem ar vieglu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) plazmas klīrenss ir 1,2 – 1,4 reizes mazāks un pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) – vidēji 2 reizes mazāks. Smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) plazmas klīrenss ir aptuveni 5 reizes mazāks nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Terminālais pusperiods bija 29 h pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju un 72 h pacientiem ar smagu nieru mazspēju.

**Dzimums** - Pēc devas pielāgošanas atbilstoši ķermeņa masai atšķirības starp dzimumiem nekonstatēja.

**Rase** - Farmakokinētiskās atšķirības rases dēļ nav prospektīvi pētītas. Tomēr ar veselīgiem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veselīgiem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

**Ķermeņa masa** - Fondaparīnukša plazmas klīrenss palielinās līdz ar ķermeņa masu (palielinājums par 9% uz 10 kg).

**Aknu mazspēja** – Pēc vienreizējas subkutānas fondaparīnukša ievadīšanas pacientiem ar mēreni izteiktu aknu mazspēju (*Child-Pugh* B kategorija), kopējās (t.i., saistītās un nesaistītās vielas)  $C_{\max}$  un AUC vērtības bija attiecīgi par 22% un 39% zemākas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Zemāka fondaparīnukša koncentrācija plazmā tika skaidrota ar samazinātu saistīšanos ar

ATIII sakarā ar zemāku ATIII koncentrāciju plazmā pacientiem ar aknu mazspēju, kā rezultātā bija palielināts fondaparinuksa renālais klīrenss. Tādējādi ir paredzams, ka nesaistīta fondaparinuksa koncentrācija pacientiem ar viegli līdz mēreni izteiktu aknu mazspēju paliek nemainīga, un devas pielāgošana, pamatojoties uz farmakokinētikas rādītājiem, nav nepieciešama.

Fondaparinuksa farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ierobežotas iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu toksisko ietekmi uz reproduktīvo spēju.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrija hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. klases stikla korpus (1 ml), kam pievienota 27 gaudžu x 12,7 mm adata un kas noslēgts ar brombutila vai hlorbutila elastomēra virzuļa aizbāzni.

Arixtra ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm. Ir divu veidu šļirces:

- šļirces ar dzeltenu virzuli un automātisku drošības sistēmu,
- šļirces ar dzeltenu virzuli un manuālu drošības sistēmu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Subkutānu injekciju veic tāpat kā ar parastu šļirci.

Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli lietojamie šķīdumi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa.

Norādījumi, kā zāles injicēt pašam, sniegti lietošanas instrukcijā.

Arixtra pilnšļircu adatas aizsargsistēma ir veidota ar drošības sistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/02/206/005-008  
EU/1/02/206/024  
EU/1/02/206/025  
EU/1/02/206/026

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšīrce (0,5 ml) satur 2,5 mg nātrija fondaparīnusa (fondaparīnux sodium).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venozās trombembolijas profilakse pieaugušajiem, kam tiek veikta liela ortopēdiska apakšējo ekstremitāšu operācija, piemēram, gūžas kaula lūzuma gadījumā, liela ceļa locītavas operācija vai gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija.

Venozās trombembolijas profilakse pieaugušajiem, kam tiek veikta operācija vēdera dobumā, ja tiek izlemts, ka viņiem ir augsts trombembolisko komplikāciju risks, piemēram, pacientiem, kuriem tiek veikta operācija sakarā ar vēzi vēdera dobumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pieaugušiem pacientiem, kam ir augsts VTE risks un kas ir nekustīgi tādas akūtas slimības kā sirds mazspēja un/vai akūtu elpošanas traucējumu un/vai akūtas infekcijas vai iekaisuma slimības dēļ.

Nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NS/MIBSTP) ārstēšana pieaugušajiem, kuriem nav indicēta neatliekama (<120 min.) invazīva terapija (perkutāna koronāra iejaukšanās - PKI) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (MISTP) ārstēšana pieaugušajiem, kuru ārstēšanā tiek izmantoti trombolītiski līdzekļi vai kuri sākotnēji nesaņem nekādu citu reperfūzijas terapijas veidu.

Pieaugušu pacientu ārstēšana akūtas, simptomātiskas, spontānas kāju virspusējo vēnu trombozes gadījumā bez vienlaicīgas dziļo vēnu trombozes (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Pacienti, kuriem tiek veiktas lielas ortopēdiskas vai vēdera dobuma operācijas*

Ieteicamā fondaparīnusa deva ir 2,5 mg reizi dienā, lietojot pēc operācijas subkutānas injekcijas veidā.

Sākusdeva jāievada 6 stundas pēc ķirurģiskas brūces slēgšanas, ja ir nodrošināta hemostāze.

Ārstēšana jāturpina, kamēr samazinās venozas trombembolijas risks, parasti līdz brīdim, kad pacients tiek izrakstīts ambulatoriskai aprūpei, vismaz 5 – 9 dienas pēc operācijas. Pieredze liecina, ka pacientiem, kam tiek veikta operācija gūžas kaula lūzuma dēļ, VTE risks saglabājas ilgāk nekā 9 dienas pēc operācijas. Šiem pacientiem jāapsver ilgstoša profilakse ar fondaparinuksu līdz papildus 24 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Medikamentozi ārstēti pacienti, kam ir augsts trombembolisku komplikāciju risks, ņemot vērā individuālā riska vērtējumu*

Ieteicamā fondaparinuksa deva ir 2,5 mg reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Medikamentozi ārstētiem pacientiem klīniski pētīts ārstēšanas ilgums 6 – 14 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Nestabilas stenokardijas/miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NS/MIBSTP) terapija*

Ieteicamā fondaparinuksa deva ir 2,5 mg vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Terapija jāuzsāk, cik ātri vien iespējams pēc diagnozes noteikšanas, un jāturpina ne vairāk par 8 dienām vai līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas, ja tā notiek ātrāk.

Ja pacientam paredzēts veikt perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI), PKI laikā jāievada nefrakcionēts heparīns (NFH) atbilstoši standarta praksei, ievērojot pacienta potenciālo asiņošanas risku, tai skaitā laiku kopš pēdējās fondaparinuksa devas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laiku, kad pēc katetra slūžu izņemšanas tiek atsākta subkutāna fondaparinuksa ievadīšana, nosaka, balstoties uz klīnisko vērtējumu. Galvenajā NS/MIBSTP klīniskajā pētījumā terapija ar fondaparinuksu tika atsākta ne agrāk par 2 stundām pēc katetra slūžu izņemšanas.

*Miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (MISTP) terapija*

Ieteicamā fondaparinuksa deva ir 2,5 mg vienu reizi dienā. Pirmā fondaparinuksa deva jāievada intravenozi, bet nākamās devas – subkutānas injekcijas veidā. Terapija jāuzsāk, cik ātri vien iespējams pēc diagnozes noteikšanas, un jāturpina ne ilgāk par 8 dienām vai līdz pacienta izrakstīšanai no slimnīcas, ja tā notiek ātrāk.

Ja pacientam paredzēts veikt neprimāru PKI, PKI laikā jāievada nefrakcionēts heparīns (NFH) atbilstoši standarta praksei, ievērojot pacienta potenciālo asiņošanas risku, tai skaitā laiku kopš pēdējās fondaparinuksa devas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laiku, kad pēc katetra slūžu izņemšanas tiek atsākta subkutāna fondaparinuksa ievadīšana, nosaka, balstoties uz klīnisko vērtējumu. Galvenajā MISTP klīniskajā pētījumā terapija ar fondaparinuksu tika atsākta ne agrāk par 3 stundām pēc katetra slūžu izņemšanas.

- *Pacienti, kuriem paredzēta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ)*  
MISTP vai NS/MIBSTP pacientiem, kam paredzēts veikt koronārās artērijas šuntēšanu (KAŠ), ja vien iespējams, fondaparinuksu nedrīkst ievadīt 24 stundas pirms ķirurģiskās operācijas un to drīkst atsākt lietot 48 stundas pēc operācijas.

*Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana*

Ieteicamā fondaparinuksa deva ir 2,5 mg reizi dienā, ievadot zemādas injekcijas veidā. 5 mg fondaparinuksa terapija piemērota pacientiem, kuriem ir akūta, simptomātiska, izolēta, spontāna kāju virspusējo vēnu tromboze, kas ir vismaz 5 cm gara un apstiprināta ar ultrasonogrāfisko izmeklēšanu vai citām objektīvām metodēm. Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk pēc diagnosticēšanas, ja ir izslēgta vienlaicīga DzVT vai virspusējo vēnu tromboze 3 cm robežās no v. saphena un v. femoralis savienojuma vietas. Ārstēšana jāturpina vismaz 30 dienas un ne ilgāk kā 45 dienas pacientiem ar lielu trombembolisko komplikāciju risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

- *Pacienti, kuriem paredzēta operācija vai citas invazīvas procedūras*  
Pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi, kuriem paredzēta operācija vai citas invazīvas procedūras, fondaparinuksu, ja vien iespējams, nevajadzētu ievadīt 24 stundu laikā pirms operācijas. Fondaparinuksa ievadīšanu var atsākt ne ātrāk kā 6 stundas pēc operācijas, ja ir nodrošināta hemostāze.

### Īpašas pacientu grupas

#### *VTE profilakse pēc ķirurģiskas operācijas*

Pacientiem, kam veic operāciju, pirmās fondaparīnusa injekcijas laiks stingri jāievēro  $\geq 75$  gadus veciem pacientiem un/vai tiem, kam ķermeņa masa ir  $< 50$  kg, un/vai pacientiem ar nieru mazspēju, ja kreatinīna klīrenss ir  $20 - 50$  ml/min.

Fondaparīnusu pirmo reizi drīkst ievadīt ne ātrāk kā 6 stundas pēc operācijas pabeigšanas. Injekciju nedrīkst veikt, ja nav nodrošināta hemostāze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

- *VTE profilakse* – fondaparīnusu nedrīkst lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $20 - 50$  ml/min, devu jāsamazina līdz  $1,5$  mg reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devu nav jāsamazina pacientiem ar viegliem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $> 50$  ml/min).
- *NS/MIBSTP un MISTP terapija* – fondaparīnusu nedrīkst lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Devas mazināšana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $> 20$  ml/min, nav nepieciešama.
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnusu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $20 - 50$  ml/min, deva jāsamazina līdz  $1,5$  mg reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Deva nav jāsamazina pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $> 50$  ml/min).  $1,5$  mg devas ievadīšanas drošums un efektivitāte nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu mazspēja*

- *VTE profilakse un NS/MIBSTP un MISTP terapija* – pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparīnuss jālieto uzmanīgi, jo pētījumi šai pacientu grupai nav veikti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnusa ievadīšanas drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tāpēc fondaparīnusu šiem pacientiem neiesaka lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Bērniem* - Fondaparīnusu neiesaka lietot bērniem līdz 17 gadu vecumam drošuma un efektivitātes datu trūkuma dēļ.

#### *Maza ķermeņa masa*

- *VTE profilakse un NS/MIBSTP un MISTP terapija* – pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā  $50$  kg, ir paaugstināts asiņošanas risks. Fondaparīnusa eliminācija samazinās proporcionāli ķermeņa masai. Šiem pacientiem fondaparīnuss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparīnusa ievadīšanas drošums un efektivitāte pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz  $50$  kg, nav pētīta, tāpēc fondaparīnusu šiem pacientiem neiesaka lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

- *Subkutāna ievadīšana*

Fondaparīnusu ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Ievadīšanas vieta jāmaina starp vēdera priekšējās sienas kreiso un labo priekšējo sānu un kreiso un labo mugurējo sānu apvidu. Lai izvairītos no zāļu zuduma, lietojot pilnšļirci, pirms injekcijas neizvadiet no šļirces gaisa burbuli. Adata visā tās garumā jāiedur perpendikulāri ādas krokā, kas satverta ar īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka jātur visu injekcijas laiku.

- *Intravenoza ievadīšana (tikai pirmā deva pacientiem ar MISTP)*  
Intravenozu ievadīšanu ir jāveic caur esošu intravenozo sistēmu vai nu tieši, vai arī izmantojot neliela tilpuma (25 vai 50 ml) 0,9% nātrija hlorīda minimaisi. Lai izvairītos no zāļu zuduma, izmantojot pilnšļirci, pirms injekcijas no šļirces neizspiediet gaisa burbuli. Pēc injekcijas intravenozās sistēmas caurules labi jāizskalo ar nātrija hlorīda šķīdumu, lai nodrošinātu, ka organismā nonācis viss zāļu daudzums. Ievadot ar minimaisi, infūzija jāveic 1 - 2 minūšu laikā.

Papildus norādījumus par lietošanu, sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Akūts bakteriāls endokardīts.
- Smaga nieru mazspēja, ja kreatinīna klīrenss ir < 20 ml/min.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Fondaparinuksu nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

##### *Asiņošana*

Fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam ir palielināts asiņošanas risks, piemēram, tiem, kam ir iedzimti vai iegūti asiņošanas traucējumi (piemēram, trombocītu skaits < 50 000/mm<sup>3</sup>), aktīva kuņģa-zarnu trakta čūlas slimība un nesen bijusi intrakraniāla asiņošana, vai neilgi pēc smadzeņu, mugurkaula vai acu operācijas, kā arī īpašām pacientu grupām, kas minētas tālāk.

- *VTE profilaksei* – zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar fondaparinuksu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmasas heparīns (ZMMH). Nepieciešamības gadījumā vienlaicīgi jāveic terapija ar K vitamīna antagonistu atbilstoši 4.5. apakšpunktā sniegtajai informācijai. Citas prettrombocītu zāles (acetilsalicilskābe, dipiridamols, sulfīnpirazons, tiklopidīns vai klopidoģrels) un NPL jālieto uzmanīgi. Ja ir svarīgi lietot zāles vienlaikus, jāveic stingra kontrole.
- *NS/MIBSTP un MISTP terapijā* fondaparinukss piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar citām zālēm, kuras palielina asiņošanas risku (piemēram, GPIIb/IIIa inhibitori vai trombolītiski līdzekļi).

*Virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai* – pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar citām zālēm, kas palielina asiņošanas risku, fondaparinukss jālieto piesardzīgi.

##### *PKI un vadošā katetra trombozes risks*

Pacientiem ar MISTP, kuriem tiek veikta primāra PKI, fondaparinuksa lietošana pirms PKI un tās laikā nav ieteicama. Tāpat arī pacientiem ar NS/MIBSTP, kam ir dzīvībai bīstamas slimības, kuru dēļ nepieciešama neatliekama revaskularizācija, fondaparinuksa lietošana pirms PKI un tās laikā nav ieteicama. Tie ir pacienti ar rezistentu vai recidivējošu stenokardiju, kas saistīta ar dinamisku ST novirzi, sirds mazspēju, dzīvībai bīstamām aritmijām vai hemodinamisku nestabilitāti.

Pacientiem ar NS/MIBSTP un MISTP, kuriem tiek veikta neprimāra PKI, fondaparinuksa kā vienīgā antikoagulanta lietošana PKI laikā nav ieteicama sakarā ar palielinātu vadošā katetra trombozes risku (skatīt Klīniskie pētījumi 5.1. apakšpunktā). Tādēļ neprimāras PKI laikā jālieto papildu NFH atbilstoši standarta praksei (skatīt devas 4.2. apakšpunktā).

##### *Pacienti ar virspusējo vēnu trombozi*

Pirms fondaparinuksa terapijas uzsākšanas ir nepieciešams ar kompresijas ultraskaņas izmeklējumu vai objektīvām metodēm apstiprināt virspusējo vēnu trombozi, kas atrodas vairāk nekā 3 cm no v. saphena un v. femoralis savienojuma vietas, un izslēgt vienlaicīgas DzVT iespēju. Nav datu par 2,5

mg fondaparinuksa lietošanu pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi un vienlaicīgu DzVT vai ar virspusējo vēnu trombozi 3 cm robežās no v. *saphena* un v. *femoralis* savienojuma vietas (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

2,5 mg fondaparinuksa lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta šādām grupām: pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi, kas radusies pēc skleroterapijas vai kā komplikācija no intravenozās sistēmas, pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi anamnēzē iepriekšējo 3 mēnešu laikā, pacientiem ar venozu trombembolisku slimību anamnēzē iepriekšējo 6 mēnešu laikā vai pacientiem ar ļaundabīgu audzēju (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku operāciju, lietojot vienlaikus fondaparinuksu un spinālu/epidurālu anestēziju vai veicot spinālu punkciju, nevar noliegt epidurālas vai spinālas hematomas veidošanos, kas var izraisīt ilgstošu vai pastāvīgu paralīzi. Šo reti sastopamo traucējumu risks var būt lielāks, lietojot pēc operācijas epidurālus ilgkatetrus vai vienlaikus lietojot citas hemostāzi ietekmējošas zāles.

#### *Gados veci pacienti*

Gados veciem cilvēkiem ir palielināts asiņošanas risks. Tā kā nieru darbība līdz ar vecumu parasti vājinās, gados veciem pacientiem var būt samazināta eliminācija un pastiprināta fondaparinuksa iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Fondaparinuksu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Maza ķermeņa masa*

- *VTE profilakse un NS/MIBSTP un MISTP terapija* – pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 50 kg, ir palielināts asiņošanas risks. Fondaparinuksa eliminācija samazinās proporcionāli ķermeņa masai. Šiem pacientiem fondaparinukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – nav pieejami klīniski dati par fondaparinuksa lietošanu virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai pacientiem, kuriem ķermeņa masa nepārsniedz 50 kg. Tāpēc fondaparinukss nav ieteicams virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai šiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

Zināms, ka fondaparinukss tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm.

- *VTE profilakse* - pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, ir palielināts asiņošanas un VTE risks, un viņi jāārstē uzmanīgi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pieejams maz klīnisko datu par pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min.
- *NS/MIBSTP un MISTP terapija* - Attiecībā uz NS/MIBSTP un MISTP terapiju pieejams maz klīnisko datu par fondaparinuksa lietošanu pa 2,5 mg vienu reizi dienā pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir no 20 līdz 30 ml/min. Tādēļ ārstam jānosaka, vai ieguvums no terapijas attaisno risku (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).
- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – fondaparinuksu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir <20 ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir robežās no 20 līdz 50 ml/min, deva jāsamazina līdz 1,5 mg reizi dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). 1,5 mg lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta.

#### *Smaga aknu mazspēja*

- *VTE profilakse un NS/MIBSTP un MISTP terapija* – fondaparinuksa deva nav jāpielāgo. Tomēr fondaparinuksa lietošana rūpīgi jāapsver, jo pacientiem ar smagu aknu mazspēju ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- *Virspusējo vēnu trombozes ārstēšana* – nav pieejami klīniski dati par fondaparinuksa lietošanu virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai pacientiem ar smagiu aknu mazspēju. Tāpēc fondaparinukss nav ieteicams virspusējo vēnu trombozes ārstēšanai šiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparinukss piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT). Fondaparinuksa efektivitāte un drošums nav formāli pētīti pacientiem ar 2. tipa HIT.

Fondaparinukss nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparinuksu.

#### *Alerģija pret lateksu*

Pilnšļirces adatas aizsargs var saturēt sausu dabīgo lateksa gumiju, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret lateksu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot vienlaikus fondaparinuksu un zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, palielinās asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perorālie antikoagulanti (varfarīns), trombocītu inhibitori (acetilsalicilskābe), NPL (piroksikāms) un digoksīns neietekmē fondaparinuksa farmakokinētiku. Fondaparinuksa deva (10 mg) mijiedarbības pētījumos bija lielāka nekā ieteicamā deva šīm indikācijām. Fondaparinukss neietekmēja ne varfarīna ietekmi uz INR, ne asinesteces laiku acetilsalicilskābes vai piroksikāma lietošanas laikā, ne digoksīna farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā.

#### *Turpmāka terapija ar citu antikoagulantu*

Ja turpmākā terapija jāsāk ar heparīnu vai ZMMH, pirmā injekcija parasti jāveic vienu dienu pēc pēdējās fondaparinuksa injekcijas.

Ja nepieciešama turpmāka terapija ar K vitamīna antagonistu, ārstēšana ar fondaparinuksu jāturpina, līdz tiek sasniegts mērķa INR.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### *Grūtniecība*

Nav datu par fondaparinuksa lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Ierobežotās iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām un attīstību pēc dzemdībām. Fondaparinuksu grūtniecēm drīkst ordinēt tikai galējās nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparinuksu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

#### *Fertilitāte*

Nav pieejami dati par fondaparinuksa ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem nav norādījuši ne uz kādu ietekmi uz fertilitāti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības saistībā ar fondaparinuksa lietošanu ir ar asiņošanu saistītas komplikācijas (dažādās vietās, ieskaitot retus intrakraniālas/ intracerebrālas un retroperitoneālas asiņošanas gadījumus) un anēmija. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks, fondaparinukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparinuksa drošums tika vērtēts:

- 3 595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļas ilgas profilakses (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientiem, kam tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti līdz 14 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10 057 pacientiem, kam tiek veikta NS vai MIBSTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientiem, kam tiek veikta MISTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientiem, kam tika ārstēta venoza trombembolija un kas tika ārstēti ar fondaparinuksu vidēji 7 dienas (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml un Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šīs blakusparādības jāvērtē indikāciju ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā. AKS programmā ziņotais nevēlamo blakusparādību profils atbilst blakusparādībām, kas konstatētas VTE profilakses laikā.

Blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmas klasei un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums noteikts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ).

| Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA                                    | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                                                                                                                                                  | retāk ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )                                                    | reti ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )                                                             |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                          | pēcooperācijas brūces infekcijas                                                                     |
| <i>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</i>                        | anēmija, pēcooperācijas asiņošana, dzemdes un maksts asiņošana*, hemoptīze, hematūrija, hematoma, smaganu asiņošana, purpura, deguna asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hemartroze*, acu asiņošana*, zilumi* | trombocitopēnija, trombocitēmija, izmainīta trombocītu funkcija, koagulācijas traucējumi | retroperitoneāla asiņošana*, aknu, intrakraniāla/intracerebrāla asiņošana*                           |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                          | alerģiska reakcija (tostarp ļoti reti ziņojumi par angioedēmu, anafilaktoīdu/anafilaktisku reakciju) |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                          | hipokaliēmija, neolbaltumvielu slāpekļa (Nos) palielināšanās <sup>1</sup> *                          |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                    | galvassāpes                                                                              | nemiers, apjukums, reibonis, miegainība, vertigo                                                     |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                          | hipotensija                                                                                          |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> |                                                                                                                                                                                                                    | dispnoja                                                                                 | klepus                                                                                               |

| Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA                 | bieži<br>(≥ 1/100, < 1/10) | retāk<br>(≥ 1/1 000, < 1/100)                                             | reti<br>(≥ 1/10 000, < 1/1 000)                                                                           |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi                    |                            | slikta dūša, vemšana                                                      | sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                 |
| Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi           |                            | novirzes aknu darbības rādītājos, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās      | bilirubinēmija                                                                                            |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       |                            | eritematozi izsitumi, nieze                                               |                                                                                                           |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā |                            | tūska, perifēra tūska, sāpes, drudzis, sāpes krūtīs, izdalījumi no brūces | reakcija injekcijas vietā, sāpes kājās, nogurums, pietvīkums, sinkope, karstuma viļņi, dzimumorgānu tūska |

<sup>(1)</sup> Nos nozīmē neolbaltumvielu slāpekļis, piemēram, urīnviela, urīnskābe, aminoskābe utt.

\* Blakusparādības radās, lietojot lielākas devas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml un 10 mg/0,8 ml.

#### Arixtra 2,5 ml/0,5 ml

Asiņošana bija biežāk ziņotā blakusparādība pacientiem ar NS/MIBSTP un MISTP. Izspriestas masīvas asiņošanas biežums līdz III fāzes NS/MIBSTP pētījuma 9. dienai, to ieskaitot, bija 2,1% (fondaparinukss) pret 4,1% (enoksaparīns), bet izspriestas smagas asiņošanas biežums pēc modificētiem TIMI kritērijiem līdz III fāzes MISTP pētījuma 9. dienai, to ieskaitot, bija 1,1% (fondaparinukss) pret 1,4% (kontroles līdzeklis [NFH]/placebo).

III fāzes NS/MIBSTP pētījumā biežāk ziņotās, ar asiņošanu nesaistītās blakusparādības (ziņotas vismaz 1% dalībnieku, kas saņēma fondaparinuksu) bija galvassāpes, sāpes krūtīs un priekškambaru mirgošana.

III fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar MISTP, biežāk ziņotās, ar asiņošanu nesaistītās blakusparādības (ziņotas vismaz 1% dalībnieku, kas saņēma fondaparinuksu) bija priekškambaru mirgošana, pireksija, sāpes krūtīs, galvassāpes, ventrikulāra tahikardija, vemšana un hipotensija.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot lielāku fondaparinuksa devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Nav zināms fondaparinuksa antidots.

Ja pārdozēšanas gadījumā rodas asiņošanas sarežģījumi, ārstēšana ir jāpārtrauc un jāmeklē primārais cēlonis. Jāapsver terapija, piemēram, ķirurģiska hemostāze, asins aizstājterapija, svaigas plazmas transfūzijas un plazmaferēze.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: prettrombotiskie līdzekļi.

ATĶ kods: B01AX05

### Farmakodinamiskā iedarbība

Fondaparīnukss ir sintētisks un selektīvs aktivēta X (Xa) faktora inhibitors. Fondaparīnukša prettrombotiskā darbība ir saistīta ar antitrombīna III (ATIII) mediētu selektīvu Xa faktora nomākšanu. Selektīvi saistoties ar ATIII, fondaparīnukss pastiprina (aptuveni 300 reizes) dabisko ATIII veikto Xa faktora neitralizēšanu. Xa faktora neitralizēšana pārtrauc asinsreces kaskādi un nomāc gan trombīna veidošanos, gan trombu rašanos. Fondaparīnukss neinaktivē trombīnu (aktivētu II faktoru) un neietekmē trombocītus.

Lietojot 2,5 mg devu, fondaparīnukss neietekmē parasto asinsreces testu rezultātus, piemēram, aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT – activated partial thromboplastin time), aktivēto asinsreces laiku (ACT – activated clotting time) vai protrombīna laiku (PT – prothrombin time)/starptautisko normalizēto attiecību (INR – international normalised ratio) plazmā, kā arī asinsreces laiku un fibrinolītisko aktivitāti. Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par aPTT paildzināšanos.

Fondaparīnukssam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnukssu.

### Klīniskie pētījumi

#### **Venozās trombembolijas profilakse pacientiem, kuriem tiek veiktas lielas ortopēdiskas apakšējo ekstremitāšu operācijas, līdz 9 dienām ilgi**

Fondaparīnukša klīniskā programma bija plānota, lai pierādītu fondaparīnukša efektivitāti venozās trombembolijas (VTE) novēršanā, t.i., proksimālās un distālās dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) novēršanā pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju, piemēram, gūžas kaula lūzuma gadījumā, lielu ceļa locītavas operāciju vai gūžas endoprotezēšanas operāciju. Kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos pētīja vairāk nekā 8000 pacientu (gūžas kaula lūzums – 1711, gūžas locītavas endoprotezēšana – 5829, liela ceļa locītavas operācija – 1367). 2,5 mg fondaparīnukša reizi dienā sāka lietot 6 – 8 stundas pēc operācijas, rezultātu salīdzināja ar 40 mg enoksaparīna, ko reizi dienā sāka lietot 12 stundas pirms operācijas vai ar 30 mg, ko divreiz dienā sāka lietot 12 – 24 stundas pēc operācijas.

Veicot apkopotu šo pētījumu analīzi, ieteicamā fondaparīnukša dozēšanas shēma, salīdzinot ar enoksaparīnu, nozīmīgi mazināja (54% [95% TI, 44%; 63%]) VTE sastopamību līdz 11. pēcoperācijas dienai, neatkarīgi no veiktās operācijas veida. Vairumu rezultātu diagnosticēja ar iepriekš plānotu venogrāfiju, un tie ietvēra galvenokārt distālu DzVT, bet nozīmīgi mazinājās arī proksimālās DzVT sastopamība. Simptomātisku VTE, tostarp PE, sastopamība būtiski neatšķīrās starp terapijas grupām.

Pētījumos, veicot salīdzināšanu ar 40 mg enoksaparīna, ko reizi dienā sāka lietot 12 stundas pirms operācijas, masīvu asiņošanu novēroja 2,8% ar ieteicamo fondaparīnukša devu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,6% ar enoksaparīnu ārstēto pacientu.

#### **Venozās trombembolijas novēršana pacientiem, kuriem tiek veiktas operācijas gūžas kaula lūzuma dēļ un kas ārstēti 24 dienas pēc sākotnējās 1 nedēļu ilgas profilakses**

Randomizētā dubultmaskētā klīniskā pētījumā 737 pacientus ārstēja ar 2,5 mg fondaparīnukša reizi dienā 7 +/- 1 dienas pēc operācijas gūžas kaula lūzuma dēļ. Šī perioda beigās 656 pacienti pēc nejaušības principa saņēma 2,5 mg fondaparīnukša reizi dienā vai placebo vēl papildus 21 +/- 2 dienas. Fondaparīnukss nozīmīgi mazināja VTE kopējo sastopamību, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 3 pacienti (1,4%) pret 77 pacientiem (35%)]. Vairums (70/80) no reģistrētiem VTE gadījumiem bija venogrāfiski atklāta bezsimptomu DzVT. Fondaparīnukss nozīmīgi mazināja arī simptomātisku VTE (DzVT un/vai PE) sastopamību [attiecīgi 1 pacients (0,3%) pret 9 (2,7%) pacientiem], tostarp placebo grupā novēroti divi letāli PE gadījumi. Masīvu asiņošanu (visos gadījumos no operācijas brūces un nevienā gadījumā ar letālu iznākumu) novēroja 8 ar 2,5 mg fondaparīnukša ārstētiem pacientiem (2,4%), salīdzinot ar 2 ar placebo ārstētiem pacientiem (0,6%).

**Venozās trombembolijas profilakse pacientiem, kam tiek veikta operācija vēdera dobumā, ja tiek izlemts, ka viņiem ir augsts trombembolisku komplikāciju risks, piemēram, pacientiem, kam tiem veiktas vēža operācijas vēdera dobumā**

Dubultaklā klīniskajā pētījumā 2927 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu fondaparīnu 2,5 mg vienu reizi dienā vai dalteparīnu 5000 SV vienu reizi dienā ar vienu 2500 SV injekciju pirms operācijas un pirmo 2500 SV injekciju pēc operācijas 7+2 dienas. Biežāk veiktās operācijas bija resnās zarnas un taisnās zarnas operācijas, kuņģa, aknu operācijas, holecistektomija vai citas žultsceļu operācijas. Sešdesmit deviņiem procentiem pacientu tika veiktas vēža operācijas. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kam tika veiktas uroloģiskas operācijas (izņemot nieru) vai ginekoloģiskas operācijas, laparoskopiskas operācijas vai asinsvadu operācijas.

Šajā pētījumā kopējais venozās trombembolijas (VTE) biežums terapijā ar fondaparīnu bija 4,6% (47/1027), salīdzinot ar 6,1% (62/1021) terapijā ar dalteparīnu: priekšrocību īpatnsva samazinājums [95%TI] = -25.8% [-49.7%, 9.5%]. Atšķirību starp terapijas grupām attiecībā uz kopējo VTE skaitu, kura nebija statistiski nozīmīga, galvenokārt noteica asimptomātiskas distālas dziļo vēnu trombozes (DVT) samazināšanās. Simptomātiskas DVT biežums terapijas grupās bija līdzīgs: 6 pacientiem (0,4%), kuri saņēma fondaparīnu, un 5 pacientiem (0,3%), kuri saņēma dalteparīnu. Pacientu apakšgrupā, kuriem tika veiktas vēža operācijas, (69% no pacientu populācijas), VTE biežums pacientiem, kuri saņēma fondaparīnu, bija 4,7%, salīdzinot ar 7,7% pacientiem, kuri saņēma dalteparīnu.

Smaga asiņošana tika novērota 3,4% pacientu, kuri saņēma fondaparīnu, un 2,4% pacientu, kuri saņēma dalteparīnu.

**Venozās trombembolijas profilakse medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir augsts trombembolisku komplikāciju risks ierobežota kustīguma dēļ akūtas slimības laikā**

Randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā 839 pacienti tika ārstēti ar 2,5 mg fondaparīna reizi dienā vai placebo 6 – 14 dienas. Šajā pētījumā bija iekļauti akūti slimi medikamentozi ārstēti pacienti  $\geq 60$  g.v., kam paredzams gultas režīms vismaz četras dienas un kas bija hospitalizēti III/IV pakāpes sastrēguma sirds mazspējas dēļ (pēc NYHA klasifikācijas) un/vai akūtas elpceļu slimības un/vai akūtas infekcijas vai iekaisuma slimības dēļ. Fondaparīnss nozīmīgi samazināja kopējo VTE biežumu, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 18 pacienti (5,6%) pret 34 pacientiem (10,5%)]. Lielākajā daļā gadījumu traucējumi bija asimptomātiska distāla DzVT. Fondaparīnss arī nozīmīgi samazināja konstatētas letālas PE biežumu [attiecīgi 0 pacienti (0,0%) pret 5 pacientiem (1,2%)]. Masīvu asiņošanu novēroja 1 pacientam (0,2%) katrā grupā.

**Nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NS/MIBSTP) terapija**

OASIS 5 bija dubultmaskēts, randomizēts, nepārākuma (*non-inferiority*) klīniskais pētījums, kurā fondaparīnu pa 2,5 mg subkutāni vienu reizi dienā salīdzināja ar enoksaparīnu pa 1 mg/kg subkutāni divas reizes dienā aptuveni 20 000 pacientiem ar NS/MIBSTP. Visi pacienti saņēma NS/MIBSTP standarta terapiju, un 34% pacientu tika veikta PKI, bet 9% – KAŠ. Vidējais terapijas ilgums fondaparīna grupā bija 5,5 dienas, bet enoksaparīna grupā – 5,2 dienas. Ja tika veikta PKI, pacienti papildterapijā saņēma vai nu fondaparīnu intravenozi (pacienti fondaparīna grupā), vai arī pēc ķermeņa masas koriģētu NFH intravenozi (pacienti enoksaparīna grupā) atkarībā no pēdējās subkutānās devas laika un plānotās GP IIb/IIIa inhibitora lietošanas. Vidējais pacientu vecums bija 67 gadi, un aptuveni 60% pacientu bija vismaz 65 gadus veci. Aptuveni 40% un 17% pacientu bija attiecīgi viegli (kreatinīna klīrenss  $\geq 50$  līdz  $<80$  ml/min) vai vidēji izteikti (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  līdz  $<50$  ml/min) nieru darbības traucējumi.

Primārais izspriestais gala kritērijs bija nāves, miokarda infarkta (MI) un rezistentas išēmijas (RI) gadījumu kopējais skaits 9 dienu laikā pēc randomizācijas. 5,8% pacientu fondaparīna grupā komplikācija radās līdz 9. dienai, salīdzinot ar 5,7% pacientu enoksaparīnu saņēmušo pacientu grupā (riskā attiecība 1,01, 95% TI, 0,90;1,13, vienpusējā nepārākuma p vērtība = 0,003).

Līdz 30. dienai visu cēloņu izraisītā mirstība būtiski samazinājās- no 3,5% enoksaparīna grupā līdz 2,9% fondaparīnusa grupā (risks attiecība 0,83, 95% TI, 0,71;0,97,  $p = 0,02$ ). Ietekmē uz saslīmstību ar MI un RI nebija statistiskas atšķirības starp fondaparīnusa un enoksaparīna terapijas grupām.

9. dienā masīvas asiņošanas biežums fondaparīnusa un enoksaparīna grupā bija atbilstoši 2,1% un 4,1% (risks attiecība 0,52, 95% TI, 0,44;0,61,  $p < 0,001$ ).

Efektivitāti raksturojošās atradnes un rezultāti attiecībā uz masīvu asiņošanu bija pastāvīgi dažādās iepriekšnoteiktās apakšgrupās, piemēram, gados veci cilvēki, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, vienlaikus lietojamo trombocītu agregācijas inhibitoru tipi (aspirīns, tienopiridīni vai GP IIb/IIIa inhibitori).

To fondaparīnusu vai enoksaparīnu saņēmušo pacientu apakšgrupā, kuriem tika veikta PKI, 9 dienu laikā pēc randomizācijas nāve/MI/RI iestājās attiecīgi 8,8% un 8,2% pacientu (risks attiecība 1,08, 95% TI, 0,92;1,27). Šai apakšgrupā masīvas asiņošanas biežums 9. dienā fondaparīnusa un enoksaparīna grupā bija attiecīgi 2,2% un 5,0% (risks attiecība 0,43, 95% TI, 0,33;0,57). Pacientiem, kuriem tika veikta PKI, atzīts vadošā katetra trombozes biežums bija 1,0% pret 0,3% attiecīgi fondaparīnusu un enoksaparīnu saņemošajiem pacientiem.

### **Nestabilas stenokardijas (NS) vai miokarda infarkta bez ST pacēluma (MIBSTP) ārstēšana pacientiem, kuriem veikta sekojoša PKI ar papildu NFH lietošanu**

Pētījumā 3235 augsta riska grupas pacienti ar NS/MIBSTP, kuriem bija plānota angiogrāfija un kuri saņēma nemaskētu fondaparīnusa terapiju (OASIS 8/FUTURA), un 2026 pacienti, kuriem bija indicēta PKI, pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās, lai saņemtu vienu no divām dubultmaskētām papildu NFH shēmām. Visi iesaistītie pacienti periodā līdz 8 dienām vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas vienu reizi dienā saņēma 2,5 mg fondaparīnusa subkutāni. Nejausnātie pacienti saņēma vai nu “mazas devas” NFH shēmu (50 V/kg neatkarīgi no plānotās GPIIb/IIIa lietošanas; bez ACT noteikšanas), vai “standarta devas” NFH shēmu (nelietojot GPIIb/IIIa: 85 V/kg, nosakot ACT; plānota GPIIb/IIIa lietošana: 60 V/kg, nosakot ACT) tieši pirms PKI uzsākšanas.

Sākotnējie raksturlielumi un fondaparīnusa terapijas ilgums abās NFH grupās bija līdzīgi. Pacientiem, kas bija randomizēti "NFH standarta devas" vai "NFH mazas devas" saņemšanai, vidējā NFH deva bija attiecīgi 85 V/kg un 50 V/kg.

Primārais iznākums bija kombinēts: masīva vai neliela peri-PKI (ko definēja kā laiku no nejausnāšanas līdz brīdim, kad pēc PKI bija pagājušas 48 stundas) asiņošana vai nozīmīgas komplikācijas piekļuves vietā asinsvadam.

| Iznākumi                                                                                     | Biežums                   |                                | Krusteniskā attiecība <sup>1</sup><br>(95% TI) | P vērtība |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                              | NFH mazā devā<br>N = 1024 | NFH standarta devā<br>N = 1002 |                                                |           |
| <b>Primārie</b>                                                                              |                           |                                |                                                |           |
| Masīva vai neliela peri-PKI asiņošana vai nozīmīgas komplikācijas piekļuves vietā asinsvadam | 4,7%                      | 5,8%                           | 0,80 (0,54; 1,19)                              | 0,267     |
| <b>Sekundārie</b>                                                                            |                           |                                |                                                |           |
| Masīva peri-PKI asiņošana                                                                    | 1,4%                      | 1,2%                           | 1,14 (0,53; 2,49)                              | 0,734     |
| Neliela peri-PKI asiņošana                                                                   | 0,7%                      | 1,7%                           | 0,40 (0,16; 0,97)                              | 0,042     |
| Nozīmīgas komplikācijas piekļuves vietā asinsvadam                                           | 3,2%                      | 4,3%                           | 0,74 (0,47; 1,18)                              | 0,207     |
| Masīva peri-PKI asiņošana vai nāve, MI vai MAR 30. dienā                                     | 5,8%                      | 3,9%                           | 1,51 (1,0; 2,28)                               | 0,051     |
| Nāve, MI vai MAR 30. dienā                                                                   | 4,5%                      | 2,9%                           | 1,58 (0,98; 2,53)                              | 0,059     |

1: krusteniskā attiecība: maza deva/standarta deva

Piezīme: MI – miokarda infarkts. MAR – mērķa asinsvada revaskularizācija

Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai PKI laikā saņemtu vai nu "standarta devas" vai "zemas devas" NFH, atzīts vadošā katetra trombozes biežums bija attiecīgi 0,1% (1/1002) un 0,5% (5/1024). Četriem nerandomizētiem pacientiem (0,3%) radās diagnostiskā katetra tromboze koronārās angiogrāfijas laikā. Divpadsmit pētījumā iesaistītiem pacientiem (0,37%) radās arteriālās slūžas tromboze, un 7 no šiem gadījumiem notika angiogrāfijas laikā, bet 5 — PKI laikā.

### **Miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (MISTP) terapija**

OASIS 6 bija dubultmaskēts, randomizēts pētījums, kurā fondaparīnusa drošums un efektivitāte, lietojot to pa 2,5 mg vienu reizi dienā, vērtēta, salīdzinot ar parasto aprūpi (placebo (47%) vai NFH (53%)), aptuveni 12 000 pacientu ar MISTP. Visi pacienti saņēma standarta MISTP terapiju, tai skaitā primāru PKI (31%), trombolītiskus līdzekļus (45%) vai nesaņēma reperfūziju (24%). 84% pacientu, kas saņēma trombolītisku līdzekli, tika ārstēti ar nespecifisku fibrinolītisku līdzekli (galvenokārt streptokināzi). Vidējais terapijas ilgums fondaparīnusa grupā bija 6,2 dienas. Vidējais pacientu vecums bija 61 gads, bet aptuveni 40% pacientu bija vismaz 65 gadu veci. Aptuveni 40% un 14% pacientu bija attiecīgi viegli (kreatinīna klīrenss  $\geq 50$  līdz  $<80$  ml/min) vai vidēji smagi (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  līdz  $<50$  ml/min) nieru darbības traucējumi.

Primārais izspriestais gala kritērijs bija nāve un atkārtots MI (at-MI) 30 dienu laikā pēc randomizācijas. Nāves/at-MI biežums līdz 30. dienai būtiski samazinājās- no 11,1% kontroles grupā līdz 9,7% fondaparīnusa grupā (risika attiecība 0,86, 95% TI, 0,77;0,96,  $p = 0,008$ ). Iepriekšnoteiktā slānī, salīdzinot fondaparīnusu ar placebo (t.i., pacienti, kas ārstēti ar nespecifiskiem fibrinolītiskiem līdzekļiem (77,3%), neveicot reperfūziju (22%), ar specifiskiem fibrinolītiskiem līdzekļiem (0,3%), primāru PKI (0,4%), nāves/at-MI biežums līdz 30. dienai būtiski samazinājās- no 14,0% placebo grupā līdz 11,3% (risika attiecība 0,80, 95% TI, 0,69;0,93,  $p = 0,003$ ). Iepriekšnoteiktā slānī, salīdzinot fondaparīnusu ar NFH (pacienti, kam veikta primāra PKI (58,5%), kas ārstēti ar specifiskiem fibrinolītiskiem līdzekļiem (13%), nespecifiskiem fibrinolītiskiem līdzekļiem (2,6%) un neveicot reperfūziju (25,9%)), fondaparīnusa un NFH ietekme uz nāves/at-MI biežumu līdz 30. dienai nebija statistiski atšķirīga- attiecīgi 8,3% pret 8,7% (risika attiecība 0,94, 95% TI, 0,79;1,11,  $p = 0,460$ ). Taču šajā slānī indicētās populācijas apakšgrupā, kam tika veikta trombolīze vai netika veikta reperfūzija (t.i., pacienti, kam netika veikta primāra PKI), nāves/at-MI biežums līdz 30. dienai būtiski samazinājās- no 14,3% NFH grupā līdz 11,5% fondaparīnusa grupā (risika attiecība 0,79, 95% TI, 0,64;0,98,  $p = 0,03$ ).

Līdz 30. dienai visu cēloņu izraisītā mirstība arī būtiski samazinājās- no 8,9% kontroles grupā līdz 7,8% fondaparīnusa grupā (risika attiecība 0,87, 95% TI, 0,77;0,98,  $p = 0,02$ ). Atšķirība mirstības biežumā bija statistiski nozīmīga 1. slānī (salīdzinot ar placebo), bet ne 2. slānī (salīdzinot ar NFH). Labvēlīgā ietekme uz mirstību, kas tika konstatēta fondaparīnusa grupā, saglabājās līdz uzraudzības beigām 180. dienā.

Pacientiem, kas tika revaskularizēti ar trombolītisku līdzekli, fondaparīnuss 30. dienā nozīmīgi mazināja nāves/at-MI biežumu- no 13,6% kontroles grupā līdz 10,9% (risika attiecība 0,79, 95% TI, 0,68;0,93,  $p = 0,003$ ). Pacientiem, kam sākotnēji netika veikta reperfūzija, nāves/at-MI biežums 30. dienā būtiski samazinājās- no 15% kontroles grupā līdz 12,1% fondaparīnusa grupā (risika attiecība 0,79, 95% TI, 0,65;0,97,  $p = 0,023$ ). Pacientiem, kam tika veikta primāra PKI, nāves/at-MI biežums 30. dienā statistiski neatšķīrās abās grupās [6,0% fondaparīnusa grupā pret 4,8% kontroles grupā; risika attiecība 1,26, 95% TI, 0,96; 1,66].

Līdz 9. dienai 1,1% pacientu, kas saņēma fondaparīnusu, un 1,4% kontroles pacientu radās smaga asiņošana. No pacientiem, kam tika lietots trombolītisks līdzeklis, smaga asiņošana radās 1,3% pacientu fondaparīnusa grupā un 2,0% kontroles grupā. Pacientiem, kas sākotnēji nesaņēma reperfūzijas terapiju, smagas asiņošanas biežums bija 1,2% fondaparīnusa grupā, salīdzinot ar 1,5% kontroles grupā. Pacientiem, kam tika veikta primāra PKI, smagas asiņošanas biežums bija 1,0% fondaparīnusa grupā un 0,4% kontroles grupā.

Pacientiem, kuriem tika veikta primāra PKI, atzīts vadošā katetra trombozes biežums bija 1,2% pret 0% attiecīgi fondaparīnusu saņemošajiem pacientiem un kontrolgrupai.

Efektivitāti raksturojošās atradnes un rezultāti attiecībā uz masīvu asiņošanu bija pastāvīgi dažādās iepriekšnoteiktās apakšgrupās, piemēram, gados veci cilvēki, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, vienlaikus lietojamo trombocītu agregācijas inhibitoru tipi (aspirīns, tienopiridīni).

### **Pacientu ar akūtu, simptomātisku, spontānu virspusējo vēnu trombozi bez vienlaicīgas dziļo vēnu trombozes (DzVT) ārstēšana**

Randomizētā, dubultmaskētā, klīniskā pētījumā (CALISTO) piedalījās 3002 pacienti ar akūtu, simptomātisku, izolētu, spontānu kāju virspusējo vēnu trombozi, vismaz 5 cm garu, kas bija apstiprināta ar kompresijas ultrasonogrāfijas palīdzību. Pacienti netika iekļauti, ja viņiem vienlaikus bija DzVT vai virspusējo vēnu tromboze 3 cm robežās no *v. saphena* un *v. femoralis* savienojuma vietas. Pacienti tika izslēgti, ja viņiem bija smaga aknu mazspēja, smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), maza ķermeņa masa (< 50 kg), ļaundabīgs audzējs, simptomātiska plaušu embolija (PE), nesenā anamnēzē bijusi DzVT/PE (<6 mēneši) vai virspusējo vēnu tromboze (<90 dienas), virspusējo vēnu tromboze saistībā ar skleroterapiju vai kā i.v. sistēmas komplikācija, vai viņiem bija liels asiņošanas risks.

Pacienti tika randomizēti saņemt fondaparinuksu pa 2,5 mg reizi dienā vai placebo 45 dienas papildus elastīgo zeķu, pretsāpju līdzekļu un/vai lokāli lietojamu NPL pretiekaisuma līdzekļu lietošanai. Novērošana turpinājās līdz 77. dienai. Pētījuma grupā bija 64% sieviešu, vidējais vecums 58 gadi, 4,4% kreatinīna klīrenss bija <50 ml/min.

Primārais efektivitātes iznākums – kombinēts rādītājs, kas ietver simptomātisku plaušu emboliju, simptomātisku DzVT, simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes paplašināšanos, simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes atkārtošanos vai nāvi līdz 47. dienai – nozīmīgi mazinājās no 5,9% placebo grupas pacientiem līdz 0,9% tiem, kuri saņēma 2,5 mg fondaparinuksa (relatīvā riska samazinājums: 85,2%; 95% TI no 73,7% līdz 91,7% [ $p<0,001$ ]). Fondaparinuksu saņēmušajiem pacientiem arī nozīmīgi mazinājās katras primārā iznākuma trombemboliskās sastāvdaļas sastopamība: simptomātiska plaušu embolija [0 (0%) vs 5 (0,3%) ( $p=0,031$ )], simptomātiska DzVT [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); relatīvā riska samazinājums 83,4% ( $p<0,001$ )], simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes paplašināšanās [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); relatīvā riska samazinājums 92,2% ( $p<0,001$ )], simptomātiskas virspusējo vēnu trombozes atkārtošanās [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); relatīvā riska samazinājums 79,2% ( $p<0,001$ )].

Mirstība bija maza un līdzīga ārstēšanas grupās ar 2 (0,1%) nāves gadījumiem fondaparinuksa grupā pret 1 (0,1%) nāves gadījumu placebo grupā.

Efektivitāte saglabājās līdz 77. dienai un bija vienāda visās iepriekš definētajās apakšgrupās, to vidū pacientiem ar varikozām vēnām un pacientiem ar virspusējo vēnu trombozi zem ceļa locītavas.

Plaša asiņošana ārstēšanas laikā radās 1 (0,1%) ar fondaparinuksu ārstētam pacientam un 1 (0,1%) ar placebo ārstētam pacientam. Klīniski nozīmīga asiņošana, kas nebija plaša, radās 5 (0,3%) ar fondaparinuksu ārstētiem pacientiem un 8 (0,5%) ar placebo ārstētiem pacientiem.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### *Uzsūkšanās*

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparinukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparinuksa injekcijas jauniem veseliem cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā (vidējā  $C_{max}$  = 0,34 mg/l) tiek sasniegta 2 stundas pēc devas ievadīšanas. Puse no vidējās  $C_{max}$  koncentrācijas plazmā tiek sasniegta 25 minūtes pēc devas ievadīšanas.

Gados veciem cilvēkiem fondaparinuksa farmakokinētika ir lineāra, ievadot 2 – 8 mg subkutāni. Pēc subkutānas lietošanas reizi dienā līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 3 – 4 dienām,  $C_{max}$  un AUC palielinās 1,3 reizes.

Vidējā (SK%) fondaparīnukša farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparīnukša reizi dienā:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$  (h) – 2,8 (18%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Pacientiem ar gūžas kaula lūzumu lielāka vecuma dēļ fondaparīnukša līdzsvara koncentrācija plazmā ir šāda:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

#### *Izklīde*

Fondaparīnukša izklīdes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnukss izteikti un specifiski saistās ar antitrombīna olbaltumu no devas atkarīgā veidā atkarībā no koncentrācijas plazmā (98,6% – 97,0%, ja koncentrācija ir 0,5 – 2 mg/l). Fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

Tā kā fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar plazmas olbaltumiem, izņemot ATIII, nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem.

#### *Biotransformācija*

Lai gan nav pilnīgi izpētīts, nav pierādījumu par fondaparīnukša metabolismu un īpaši nav pierādījumu par aktīvu metabolītu veidošanos.

*In vitro* fondaparīnukss nenomāc CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4). Tādējādi *in vivo* fondaparīnukšam nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm, nomācot CYP mediētu metabolismu.

#### *Eliminācija*

Eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 17 stundas veselīgiem jauniem cilvēkiem un aptuveni 21 stunda veselīgiem gados veciem cilvēkiem. 64 – 77% fondaparīnukša tiek izvadīti caur nierēm nemainīta savienojuma veidā.

#### *Īpašas pacientu grupas*

**Bērni** - Fondaparīnukss nav pētīts VTE profilaksei vai virspusējo vēnu trombozes vai akūta koronāra sindroma (AKS) ārstēšanai šai pacientu grupai.

**Gados veci pacienti** - Līdz ar vecumu var vājināties nieru darbība, un tādēļ gados veciem cilvēkiem var mazināties fondaparīnukša eliminācijas spēja. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem kam veic ortopēdisku operāciju, aprēķinātais plazmas klīrenss bija 1,2 – 1,4 reizes mazāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem.

**Nieru mazspēja** - Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), pacientiem ar vieglu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) plazmas klīrenss ir 1,2 – 1,4 reizes mazāks un pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) – vidēji 2 reizes mazāks. Smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) plazmas klīrenss ir aptuveni 5 reizes mazāks nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Terminālais pusperiods bija 29 h pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju un 72 h pacientiem ar smagu nieru mazspēju.

**Dzimums** - Pēc devas pielāgošanas atbilstoši ķermeņa masai atšķirības starp dzimumiem nekonstatēja.

**Rase** - Farmakokinētiskās atšķirības rases dēļ nav prospektīvi pētītas. Tomēr ar veselīgiem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veselīgiem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

**Ķermeņa masa** - Fondaparīnukša plazmas klīrenss palielinās līdz ar ķermeņa masu (palielinājums par 9% uz 10 kg).

**Aknu mazspēja** - Pēc vienreizējas subkutānas fondaparīnukša ievadīšanas pacientiem ar mēreni izteiktu aknu mazspēju (*Child-Pugh* B kategorija), kopējās (t.i., saistītās un nesaistītās vielas)  $C_{\max}$  un

AUC vērtības bija attiecīgi par 22% un 39% zemākas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Zemāka fondaparinuksa koncentrācija plazmā tika skaidrota ar samazinātu saistīšanos ar ATIII sakarā ar zemāku ATIII koncentrāciju plazmā pacientiem ar aknu mazspēju, kā rezultātā bija palielināts fondaparinuksa renālais klīrenss. Tādējādi ir paredzams, ka nesaistīta fondaparinuksa koncentrācija pacientiem ar viegli līdz mēreni izteiktu aknu mazspēju paliek nemainīga, un devas pielāgošana, pamatojoties uz farmakokinētikas rādītājiem, nav nepieciešama.

Fondaparinuksa farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ierobežotas iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu toksisko ietekmi uz reproduktīvo spēju.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrija hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Ja fondaparinuksa nātrija sāli pievieno 0,9% nātrija hlorīda šķīdumam minimaisā, ideālā gadījumā tas jāievada infūzijas veidā nekavējoties, taču to var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 24 stundām.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. klases stikla korpuss (1 ml), kam pievienota 27 gaudžu x 12,7 mm adata un kas noslēgts ar brombutila vai hlorbutila elastomēra virzuļa aizbāzni.

Arixtra ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm. Ir divu veidu šļircēs:

- šļircēs ar zilu virzuli un automātisku drošības sistēmu,
- šļircēs ar zilu virzuli un manuālu drošības sistēmu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Subkutānu injekciju veic tāpat kā ar parastu šļirci. Intravenoza ievadišana jāveic caur esošu intravenozu sistēmu vai nu tieši, vai arī izmantojot neliela tilpuma (25 vai 50 ml) 0,9% nātrija hlorīda šķīduma minimais.

Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli lietojamie šķīdumi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa.

Norādījumi, kā zāles injicēt pašam subkutānas injekcijas veidā, iekļauti lietošanas instrukcijā.

Arixtra pilnšļirču adatas aizsargsistēma ir veidota ar drošības sistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/02/206/001-004  
EU/1/02/206/021  
EU/1/02/206/022  
EU/1/02/206/023

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 5 mg/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 5 mg nātrija fondaparīnusa (fondaparīnux sodium) 0,4 ml šķīduma injekcijām.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un akūtas plaušu embolijas (PE) ārstēšana pieaugušajiem, izņemot hemodinamiski nestabiliem pacientiem vai pacientiem, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā fondaparīnusa deva ir 7,5 mg (pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) reizi dienā subkutānās injekcijas veidā. Pacientiem, kam ķermeņa masa ir  $\leq 50$  kg, ieteicamā deva ir 5 mg. Pacientiem, kam ķermeņa masa ir  $> 100$  kg, ieteicamā deva ir 10 mg.

Ārstēšana jāturpina vismaz 5 dienas un kamēr tiek sasniegta atbilstoša antikoagulācija (starptautiskā normalizētā attiecība 2 – 3). Vienlaikus perorāla antikoagulācija jāsāk pēc iespējas ātrāk un parasti 72 stundu laikā. Vidējais lietošanas ilgums klīniskos pētījumos bija 7 dienas, un klīniskā pieredze par ārstēšanu ilgāk nekā 10 dienas ir nepietiekama.

#### Īpašas pacientu grupas

*Gados veciem pacientiem* - Devas pielāgošana nav nepieciešama. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem fondaparīnuss jālieto uzmanīgi, jo līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nieru mazspēja* - Pacientiem ar mērenu nieru mazspēju fondaparīnusu jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav pieredzes pacientu apakšgrupai ar lielu ķermeņa masu ( $> 100$  kg) un mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min). Šai apakšgrupai pēc sākotnējas 10 mg dienas devas var apsvērt dienas devas samazināšanu līdz 7,5 mg, pamatojoties uz farmakokinētikas izmaiņām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparīnusu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Aknu mazspēja* - Pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparinukss jālieto uzmanīgi, jo pētījumi šai pacientu grupai nav veikti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Bērniem* - Fondaparinukss neiesaka lietot bērniem līdz 17 gadu vecumam ierobežotu drošuma un efektivitātes dēļ (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Fondaparinukss ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Ievadīšanas vieta jāmaina starp vēdera priekšējās sienas kreiso un labo priekšējo sānu un kreiso un labo mugurējo sānu apvidu. Lai izvairītos no zāļu zuduma, lietojot pilnšļirci, pirms injekcijas neizvadiet no šļirces gaisa burbuli. Adata visā tās garumā jāiedur perpendikulāri ādas krokā, kas satverta ar īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka jātur visu injekcijas laiku.

Papildus norādījumus par lietošanu, sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Akūts bakteriāls endokardīts.
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Fondaparinukss paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Nelietot intramuskulāri.

Nav pietiekamas pieredzes par hemodinamiski nestabilu pacientu ārstēšanu ar fondaparinukssu un nav pieredzes par šo zāļu lietošanu pacientiem, kam nepieciešama trombolīze, embolektomija vai *v. cava* filtra ievietošana.

#### *Asiņošana*

Fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam ir palielināts asiņošanas risks, piemēram, tiem, kam ir iedzimti vai iegūti asiņošanas traucējumi (piemēram, trombocītu skaits < 50 000/mm<sup>3</sup>), aktīva kuņģa-zarnu trakta čūlas slimība un nesen bijusi intrakraniāla asiņošana, vai neilgi pēc smadzeņu, mugurkaula vai acu operācijas, kā arī īpašām pacientu grupām, kas minētas tālāk.

Tāpat kā citi antikoagulanti, fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam nesen veikta operācija (< 3 dienas) un tikai tad, kad nodrošināta ķirurģiska hemostāze.

Zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar fondaparinukssu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmasas heparīns (ZMMH). VTE ārstēšanas laikā vienlaicīgi jāveic terapija ar K vitamīna antagonistu atbilstoši 4.5. apakšpunktā sniegtai informācijai. Citas prettrombocītu zāles (acetilsalicilskābe, dipiridamols, sulfīnpirazons, tiklopidīns vai klopidoģrels) un NPL jālieto uzmanīgi. Ja ir svarīgi lietot zāles vienlaikus, jāveic stingra kontrole.

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kas saņem fondaparinukssu VTE ārstēšanai, nevis profilaksei, ķirurģisku procedūru laikā nedrīkst izmantot spinālo/epidurālo anestēziju.

#### *Gados veci pacienti*

Gados veciem cilvēkiem ir palielināts asiņošanas risks. Tā kā nieru darbība līdz ar vecumu parasti vājinās, gados veciem pacientiem var būt samazināta eliminācija un pastiprināta fondaparinuksa iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Asiņošanas traucējumu sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo shēmu DzVT vai PE ārstēšanai un ir < 65 gadus, 65 – 75 un > 75 gadus veci, bija attiecīgi

3,0%, 4,5% un 6,5%. Atbilstošā sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo enoksaparīna shēmu DzVT ārstēšanai, bija attiecīgi 2,5%, 3,6% un 8,3%, bet sastopamība pacientiem, kas saņem ieteikto NFH shēmu PE ārstēšanai, bija attiecīgi 5,5%, 6,6% un 7,4%. Fondaparīnu gadījumos veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Maza ķermeņa masa*

Pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 50 kg, klīniskā pieredze ir nepietiekama. Šai pacientu grupai fondaparīnu jālieto uzmanīgi 5 mg dienas devā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

Pavājinoties nieru darbībai, palielinās asiņošanas risks. Zināms, ka fondaparīnss izdalās galvenokārt caur nierēm. Asiņošanas traucējumu sastopamība pacientiem ar normālu nieru darbību, vieglu nieru mazspēju, mērenu nieru mazspēju un smagu nieru mazspēju, kas saņem ieteicamo shēmu DzVT vai PE ārstēšanā, bija attiecīgi 3,0% (34/1, 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) un 14,5% (8/55).

Atbilstošā sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo enoksaparīna shēmu DzVT ārstēšanai, bija attiecīgi 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) un 11,1% (2/18), un pacientiem, kas saņem ieteicamo nefrakcionāta heparīna shēmu PE ārstēšanai, bija attiecīgi 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) un 10,7% (3/28).

Fondaparīnss ir kontrindicēts smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), un pacientiem ar mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) jālieto uzmanīgi. Ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt klīniskā pētījumā novērtēto (vidēji 7 dienas) (skatīt 4.2. , 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nav pieredzes pacientu apakšgrupai ar lielu ķermeņa masu (> 100 kg) un mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min). Šiem pacientiem fondaparīnu jālieto uzmanīgi. Pēc sākotnējās 10 mg dienas devas lietošanas var apsvērt dienas devas samazināšanu līdz 7,5 mg, pamatojoties uz farmakokinētikas izmaiņām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Smaga aknu mazspēja*

Fondaparīnusa lietošana jāapsver uzmanīgi, jo ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparīnss piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT). Fondaparīnusa efektivitāte un drošums nav formāli pētīti pacientiem ar 2. tipa HIT. Fondaparīnss nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnu.

#### *Alerģija pret lateksu*

Pilnšļirces adatas aizsargs satur sausu dabīgo lateksa gumiju, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret lateksu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot vienlaikus fondaparīnu un zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, palielinās asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar fondaparīnu veiktos klīniskos pētījumos perorāliem antikoagulantiem (varfarīnam) nebija vērojama mijiedarbība ar fondaparīnu farmakokinētiku; 10 mg devā, kas lietota mijiedarbības pētījumos, fondaparīnss neietekmēja varfarīna antikoagulācijas kontroles raksturlieluma (INR) aktivitāti.

Trombocītu inhibitoriem (acetilsalicilskābei), NPL (piroksikāmam) un digoksīnam nekonstatēja mijiedarbību ar fondaparīnu farmakokinētiku. 10 mg devā, ko lietoja mijiedarbības pētījumos,

fondaparinukss neietekmēja asiņošanas laiku, veicot ārstēšanu ar acetilsalicilskābi vai piroksikāmu, ne arī digoksīna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### **Grūtniecība**

Nav pieejami klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā. Ierobežotās iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām un attīstību pēc dzemdībām. Fondaparinuksu grūtniecēm drīkst ordinēt tikai galējas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparinuksu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

##### **Fertilitāte**

Nav pieejami dati par fondaparinuksa ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem nav norādījuši ne uz kādu ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības saistībā ar fondaparinuksa lietošanu ir ar asiņošanu saistītas komplikācijas (dažādās vietās, ieskaitot retus intrakraniālas/ intracerebrālas un retroperitoneālas asiņošanas gadījumus). Pacienti, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks, fondaparinukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparinuksa drošums tika vērtēts:

- 3 595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļas ilgas profilakses (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientiem, kam tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti līdz 14 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientiem, kam tiek veikta NS vai MIBSTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6 036 pacientiem, kam tiek veikta MISTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2 517 pacientiem, kam tika ārstēta venoza trombembolija un kas tika ārstēti ar fondaparinuksu vidēji 7 dienas (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml un Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šīs blakusparādības jāvērtē indikāciju ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā. AKS programmā ziņotais nevēlamo blakusparādību profils atbilst blakusparādībām, kas konstatētas VTE profilakses laikā.

Blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmas klasei un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums noteikts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ).

| Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA                                    | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                                                                                                                                                 | retāk ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )                                                    | reti ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | pēcoperācijas brūces infekcijas                                                                           |
| <i>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</i>                        | anēmija, pēcoperācijas asiņošana, dzemdes un maksts asiņošana*, hemoptīze, hematūrija, hematoma, smaganu asiņošana, purpura, deguna asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hemartroze*, acu asiņošana*, zilumi* | trombocitopēnija, trombocitēmija, izmainīta trombocītu funkcija, koagulācijas traucējumi | retroperitoneāla asiņošana*, aknu, intrakraniāla/intracerebrāla asiņošana*                                |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | alerģiska reakcija (tostarp ļoti reti ziņojumi par angioedēmu, anafilaktoīdu/anafilaktisku reakciju)      |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipokaliēmija, neolbaltumvielu slāpekļa (Nos) palielināšanās <sup>1</sup> *                               |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                   | galvassāpes                                                                              | nemiers, apjukums, reibonis, miegainība, vertigo                                                          |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipotensija                                                                                               |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> |                                                                                                                                                                                                                   | dispnoja                                                                                 | klepus                                                                                                    |
| <i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   | slikta dūša, vemšana                                                                     | sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                 |
| <i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>                       |                                                                                                                                                                                                                   | novirzes aknu darbības rādītājos, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās                     | bilirubinēmija                                                                                            |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   | eritematozi izsitumi, nieze                                                              |                                                                                                           |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>             |                                                                                                                                                                                                                   | tūska, perifēra tūska, sāpes, drudzis, sāpes krūtīs, izdalījumi no brūces                | reakcija injekcijas vietā, sāpes kājās, nogurums, pietvīkums, sinkope, karstuma viļņi, dzimumorgānu tūska |

<sup>(1)</sup> Nos nozīmē neolbaltumvielu slāpekli, piemēram, urīnviela, urīnskābe, aminoskābe utt.

\* Blakusparādības radās, lietojot lielākas devas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml un 10 mg/0,8 ml.

### Pediatriskā populācija

Fondaparinuksa drošums bērniem nav pierādīts. Atklātā, vienas grupas retrospektīvā, nerandomizētā, viena centra klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 366 pediatriski VTE pacienti, kuri tika ārstēti ar fondaparinuksu, drošuma profils bija šāds:

Masīvas asiņošanas gadījumi saskaņā ar ISTH definīciju (n = 7; 1,9 %): 1 pacientam (0,3 %) bija klīniska, atklāta asiņošana, 3 pacientiem (0,8 %) bija masīva asiņošana un 3 pacientiem (0,8 %) bija masīva asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Masīvas asiņošanas gadījumu dēļ ārstēšana ar fondaparinuksu tika pārtraukta uz laiku 4 pacientiem un fondaparinuksa lietošana pilnīgi tika pārtraukta 3 pacientiem.

Turklāt 8 pacientiem (2,2 %) bija atklāta asiņošana, kuras dēļ tika ievadīts asins produkts un kas nebija tieši attiecināma uz pacienta pamata veselības stāvokli, un 4 pacientiem (1,1 %) bija asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās. Visi šie gadījumi attaisnoja ārstēšanas ar fondaparīnu pārtraukšanu uz laiku vai pārtraukšanu pilnībā, izņemot 1 pacientu, par kuru netika ziņots attiecībā uz fondaparīna lietošanu.

Vēl 65 pacienti (17,8 %) ziņoja par citiem atklātiem asiņošanas gadījumiem vai menstruālās asiņošanas gadījumiem, kuru dēļ bija nepieciešama medicīniska konsultācija un/vai iejaukšanās.

Tika atzīmēti šādi īpaši interesējoši nevēlamie notikumi (n = 189; 51,6 %): anēmija (27 %), trombocitopēnija (18 %), alerģiskas reakcijas (1 %) un hipokaliēmija (14 %).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot lielāku fondaparīna devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Fondaparīnam nav zināma antidota.

Ja pārdozēšanas gadījumā rodas asiņošanas sarežģījumi, ārstēšana ir jāpārtrauc un jāmeklē primārais cēlonis. Jāapsver terapija, piemēram, ķirurģiska hemostāze, asins aizstājterapija, svaigas plazmas transfūzijas un plazmaferēze.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: prettrombotiskie līdzekļi.  
ATĶ kods: B01AX05

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Fondaparīns ir sintētisks un selektīvs aktivēta X (Xa) faktora inhibitors. Fondaparīna prettrombotiskā darbība ir saistīta ar antitrombīna III (antitrombīna) mediētu selektīvu Xa faktora nomākšanu. Selektīvi saistoties ar antitrombīnu, fondaparīns pastiprina (aptuveni 300 reizes) dabisko antitrombīna veikto Xa faktora neitralizēšanu. Xa faktora neitralizēšana pārtrauc asinsreces kaskādi un nomāc gan trombīna veidošanos, gan trombu rašanos. Fondaparīns neinaktivē trombīnu (aktivētu II faktoru) un neietekmē trombocītus.

Lietojot ārstēšanai izmantotās devas, fondaparīns klīniski nozīmīgi neietekmē parasto asinsreces testu rezultātus, piemēram, aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT – activated partial thromboplastin time), aktivēto asinsreces laiku (ACT – activated clotting time) vai protrombīna laiku (PT – prothrombin time)/starptautisko normalizēto attiecību (INR – international normalised ratio) plazmā, kā arī asinsreces laiku un fibrinolītisko aktivitāti. Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par aPTT paildzināšanos. Lietojot lielākas devas, iespējamās mērenas aPTL pārmaiņas. Lietojot 10 mg devu mīkstsūkšanas pētījumos, fondaparīns nozīmīgi neietekmēja varfarīna antikoagulanta aktivitāti (INR).

Fondaparīnam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnu.

### Klīniskie pētījumi

Fondaparīnukša klīniskā programma venozas trombembolijas ārstēšanā bija plānota, lai pierādītu fondaparīnukša efektivitāti dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanā. Vairāk nekā 4874 pacientus pētīja kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos.

#### *Dziļo vēnu trombozes ārstēšana*

Randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā pacientiem ar apstiprinātu akūtas simptomātiskas DzVT diagnozi fondaparīnukša 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vai 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) s.c. reizi dienā salīdzināja ar nātrija enoksaparīnu 1 mg/kg s.c. divreiz dienā. Kopumā tika ārstēti 2192 pacienti; abās grupās pacientus ārstēja vismaz 5 dienas un līdz 26 dienām ilgi (vidēji 7 dienas). Abās ārstēšanas grupās pacienti saņēma K vitamīna antagonista terapiju, ko parasti sāka 72 stundas pēc pirmās pētījuma zāļu lietošanas un turpināja  $90 \pm 7$  dienas, regulāri pielāgojot devu, lai sasniegtu INR 2 – 3. Primārās efektivitātes rezultāts bija salikts no apstiprinātas simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīts, ka ārstēšana ar fondaparīnukšu nav sliktāka par enoksaparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,9% un 4,1%).

Masīvu asiņošanu sākumterapijas laikā novēroja 1,1% ar fondaparīnukšu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,2% ar enoksaparīnu ārstētiem pacientiem.

#### *Plaušu embolijas ārstēšana*

Randomizēts, atklāts klīniskais pētījums tika veikts pacientiem ar akūtu simptomātisku plaušu emboliju (PE). Diagnozi apstiprināja ar objektīvām pārbaudēm (plaušu skenēšana, pulmonāla angiogrāfija vai spirāles KT skenēšana). Pacienti, kam bija nepieciešama trombolīze, embolektomija vai v. cava filtrs, tika izslēgti no pētījuma. Randomizētie pacienti iepriekš varēja būt ārstēti ar NFH atlases fāzē, bet pacienti, kas ilgāk nekā 24 stundas bija ārstēti ar antikoagulantu terapeitisku devu vai kam bija nekontrolēta hipertensija, tika izslēgti no pētījuma. Fondaparīnukša 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vai 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) s.c. reizi dienā salīdzināja ar nefrakcionāta heparīna i.v. bolus injekciju (5000 SV), pēc tam veicot ilgstošu i.v. infūziju, to pielāgojot, lai uzturētu aPTT 1,5 – 2,5 reizes virs kontroles vērtības. Kopumā tika ārstēti 2184 pacienti; abās grupās pacientus ārstēja vismaz 5 dienas un līdz 22 dienām ilgi (vidēji 7 dienas). Pacienti abās ārstēšanas grupās saņēma K vitamīna antagonista terapiju, ko parasti sāka 72 stundu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu devas lietošanas un turpināja  $90 \pm 7$  dienas, regulāri pielāgojot devu, lai sasniegtu INR 2 – 3. Primārais efektivitātes rezultāts bija salikts no apstiprinātas simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīja, ka ārstēšana ar fondaparīnukšu nav sliktāka par nefrakcionāta heparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,8% un 5,0%).

Masīvu asiņošanu sākumterapijas laikā novēroja 1,3% ar fondaparīnukšu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,1% ar nefrakcionētu heparīnu ārstēto pacientu.

#### *Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana pediatriem*

Fondaparīnukša drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīta prospektīvos randomizētos klīniskos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atklātā, vienas grupas, retrospektīvā, nerandomizētā, viena centra klīniskā pētījumā 366 pediatriki pacienti tika secīgi ārstēti ar fondaparīnukšu. No šiem 366 pacientiem 313 pacienti ar VTE diagnozi tika iekļauti efektivitātes analīzes kopā, no kuriem 221 pacients ziņoja par fondaparīnukša lietošanu > 14 dienas un citu antikoagulantu lietošanu < 33 % no kopējā ārstēšanas ar fondaparīnukšu ilguma. Visizplatītākais VTE veids bija ar katetru saistīta tromboze (N = 179, 48,9 %); 86 pacientiem bija apakšējo ekstremitāšu tromboze, 22 pacientiem bija cerebrāla sinusu tromboze un 9 pacientiem bija plaušu embolija. Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija lielāka par 20 kg, tika uzsākta ārstēšana ar fondaparīnukšu 0,1 mg/kg vienu reizi dienā ar devām, kas noapaļotas līdz tuvākajam pilnšļirces izmēram (2,5 mg, 5 mg vai 7,5 mg). Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija 10-20 kg, deva tika noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu, nenoapaļojot līdz tuvākajam pilnšļirces izmēram. Fondaparīnukša

līmenis tika uzraudzīts pēc otrās vai trešās devas, līdz tika sasniegts terapeitiskais līmenis. Fondaparinuksa līmenis sākotnēji tika uzraudzīts reizi nedēļā un ambulatori ik pēc 1-3 mēnešiem. Devas tika pielāgotas, lai sasniegtu maksimālo fondaparinuksa koncentrāciju asinīs terapeitiskā mērķa robežās 0,5-1,0 mg/l. Maksimālā deva nedrīkstēja pārsniegt 7,5 mg dienā. Pacienti saņēma sākotnējo vidējo devu aptuveni 0,1 mg/kg ķermeņa masas, kas nozīmē vidējo devu 1,37 mg grupā, kuras ķermeņa masa bija <20 kg, 2,5 mg grupā no 20 līdz < 40 kg, 5 mg grupā no 40 līdz < 60 kg un 7,5 mg grupā ar ķermeņa masu  $\geq 60$  kg. Pamatojoties uz vidējām vērtībām, bija nepieciešamas aptuveni 3 dienas, lai sasniegtu terapeitisko līmeni visās vecuma grupās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumā vidējais ārstēšanas ar fondaparinuksu ilgums bija 85,0 dienas (diapazons no 1 līdz 3 768 dienām).

Primārā efektivitāte tika pamatota ar tādu pediatriko pacientu proporciju, kuriem trombs pilnīgi izzuda līdz 3 mēnešu ( $\pm 15$  dienas) laikā. Kopsavilkums par trombu pilnīgu izzušanu pacientiem ar galveno VTE 3. mēnesī sniegts pēc vecuma grupām un ķermeņa masas grupām 1. un 2. tabulā.

**1. tabula. Kopsavilkums par galvenās VTE pilnīgu tromba izzušanu līdz 3. mēnesim pēc vecuma grupām**

| Parametrs                                   | < 2 gadi<br>(N = 30)<br>n (%) | $\geq 2$ līdz<br>< 6 gadi<br>(N = 61)<br>n (%) | $\geq 6$ līdz<br>< 12 gadi<br>(N = 72)<br>n (%) | $\geq 12$ līdz<br>< 18 gadi<br>(N = 150)<br>n (%) |
|---------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Vismaz viena tromba pilnīga izzušana, n (%) | 14 (46,7)                     | 26 (42,6)                                      | 38 (52,8)                                       | 65 (43,3)                                         |
| Visu trombu pilnīga izzušana, n (%)         | 14 (46,7)                     | 25 (41,0)                                      | 37 (51,4)                                       | 64 (42,7)                                         |

**2. tabula. Kopsavilkums par galvenās VTE pilnīgu tromba izzušanu līdz 3. mēnesim pēc ķermeņa masas grupām**

| Parametrs                                   | < 20 kg<br>(N = 91)<br>n (%) | 20 līdz < 40 kg<br>(N = 78)<br>n (%) | 40 līdz < 60 kg<br>(N = 70)<br>n (%) | $\geq 60$ kg<br>(N = 73)<br>n (%) |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Vismaz viena tromba pilnīga izzušana, n (%) | 42 (46,2)                    | 42 (53,8)                            | 30 (42,9)                            | 28 (38,4)                         |
| Visu trombu pilnīga izzušana, n (%)         | 41 (45,1)                    | 42 (53,8)                            | 29 (41,4)                            | 27 (37,0)                         |

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fondaparinuksa nātrija farmakokinētika ir atvasināta no fondaparinuksa koncentrācijas plazmā, kas kvantitatīvi izteikta ar anti Xa faktora aktivitāti. Lai kalibrētu anti-Xa testu, var lietot tikai fondaparinuksu (starptautiskie heparīna vai ZMMH standarti nav piemēroti šim nolūkam). Rezultātā fondaparinuksa koncentrācija tiek izteikta miligramos (mg).

### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparinukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparinuksa injekcijas jauniem veseliem cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā (vidējā  $C_{\max} = 0,34$  mg/l) tiek sasniegta 2 stundas pēc devas ievadīšanas. Puse no vidējās  $C_{\max}$  koncentrācijas plazmā tiek sasniegta 25 minūtes pēc devas ievadīšanas.

Gados veciem cilvēkiem fondaparinuksa farmakokinētika ir lineāra, ievadot 2 – 8 mg subkutāni. Pēc lietošanas reizi dienā līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 3 – 4 dienām,  $C_{\max}$  un AUC palielinās 1,3 reizes.

Vidējā (SK%) fondaparinuksa farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparinuksa reizi dienā:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$  (h) – 2,8 (18%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Pacientiem ar gūžas kaula lūzumu

lielāka vecuma dēļ fondaparīnukša līdzsvara koncentrācija plazmā ir šāda:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

Veicot DzVT un PE ārstēšanu, pacientiem, kas saņem fondaparīnukšu 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa 50 – 100 kg ieskaitot) un 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) reizi dienā, ķermeņa masai pielāgotās devas sniedz līdzīgu iedarbību visām ķermeņa masas grupām. Vidējo (SK%) līdzsvara farmakokinētikas raksturlielumu aprēķini ar fondaparīnukšu ārstētiem VTE pacientiem, kas saņem ieteikto fondaparīnukša dozēšanas shēmu reizi dienā, ir šādi:  $C_{\max}$  (mg/l) – 1,41 (23%),  $T_{\max}$  (h) – 2,4 (8%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,52 (45%). Atbilstošā 5. un 95. percentīle ir attiecīgi 0,97 un 1,92  $C_{\max}$  (mg/l) un 0,24 un 0,95  $C_{\min}$  (mg/l).

#### *Izklīde*

Fondaparīnukša izklīdes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnukss izteikti un specifiski saistās ar antitrombīna olbaltumu no devas atkarīgā veidā atkarībā no koncentrācijas plazmā (98,6% – 97,0%, ja koncentrācija ir 0,5 – 2 mg/l). Fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

Tā kā fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar plazmas olbaltumiem, izņemot antitrombīnu, nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem.

#### *Biotransformācija*

Lai gan nav pilnīgi izpētīts, nav pierādījumu par fondaparīnukša metabolismu un īpaši nav pierādījumu par aktīvu metabolītu veidošanos.

*In vitro* fondaparīnukss nenomāc CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4). Tādējādi *in vivo* fondaparīnukšam nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm, nomācot CYP mediētu metabolismu.

#### *Eliminācija*

Eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 17 stundas veseliem jauniem cilvēkiem un aptuveni 21 stunda veseliem gados veciem cilvēkiem. 64 – 77% fondaparīnukša tiek izvadīti caur nierēm nemainīta savienojuma veidā.

#### Īpašas pacientu grupas

*Pediatriskie pacienti* – subkutāni vienreiz dienā lietota fondaparīnukša farmakokinētiskie parametri, kas tika mērīti kā anti-Xa faktora aktivitāte, tika raksturoti pētījumā FDPX-IJS-7001, retrospektīvā pētījumā bērniem. Aptuveni 60 % pacientu nebija nepieciešama devas pielāgošana, lai ārstēšanas laikā sasniegtu fondaparīnukša terapeitisko koncentrāciju asinīs (0,5-1,0 mg/l); gandrīz 20 % bija nepieciešama viena devas pielāgošana, 11 % bija nepieciešamas divas devas pielāgošanas un aptuveni 10 % bija nepieciešamas vairāk nekā divas devas pielāgošanas ārstēšanas kursa laikā, lai sasniegtu fondaparīnukša terapeitisko koncentrāciju (skatīt 3. tabulu).

#### **3. tabula. Piemērotie devas pielāgojumi pētījumā FDPX-IJS-7001**

| Uz fondaparīnukšu<br>balstīta anti-Xa<br>līmenis (mg/l) | Devas pielāgojums                  |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------|
| < 0,3                                                   | Devas palielinājums par 0,03 mg/kg |
| 0,3-0,49                                                | Devas palielinājums par 0,01 mg/kg |
| 0,5-1                                                   | Bez izmaiņām                       |
| 1,01-1,2                                                | Devas samazinājums par 0,01 mg/kg  |
| > 1,2                                                   | Devas samazinājums par 0,03 mg/kg  |

Vienreiz dienā subkutāni lietota fondaparīnukša farmakokinētika, kas tika mērīta ar anti-Xa aktivitāti, tika raksturota 24 bērniem ar VTE. Pediatriskās populācijas FK modelis tika izstrādāts, apvienojot pediatriskos FK datus ar pieaugušo datiem. Populācijas FK modelis paredzēja, ka bērniem sasniegtais  $C_{maxss}$  un  $C_{minss}$  bija aptuveni vienāds ar  $C_{maxss}$  un  $C_{minss}$ , kas sasniegts pieaugušajiem, kas liecina, ka dozēšanas shēma 0,1 mg/kg/dienā ir atbilstoša. Turklāt novērotie pediatriskie dati ietilpst 95 % pieaugušo datiem prognozētajā intervālā, kas sniedz papildu pierādījumus tam, ka 0,1 mg/kg/dienā ir piemērota deva bērniem.

*Gados veci pacienti* - Līdz ar vecumu var vājināties nieru darbība, un tādēļ gados veciem cilvēkiem var mazināties fondaparīnukša eliminācijas spēja. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju un kas saņem fondaparīnukšu 2,5 mg reizi dienā, aprēķinātais plazmas klīrenss bija 1,2 – 1,4 reizes mazāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Līdzīgu tendenci novēroja pacientiem, kam ārstēja DzVT un PE.

*Nieru mazspēja* - Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), kam veic ortopēdisku operāciju un kas saņem fondaparīnukšu 2,5 mg reizi dienā, pacientiem ar vieglu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) plazmas klīrenss ir 1,2 – 1,4 reizes mazāks un pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) – vidēji 2 reizes mazāks. Smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) plazmas klīrenss ir aptuveni 5 reizes mazāks nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Terminālais pusperiods bija 29 h pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju un 72 h pacientiem ar smagu nieru mazspēju. Līdzīgu tendenci novēroja pacientiem, kam ārstēja DzVT un PE.

*Ķermeņa masa* - Fondaparīnukša plazmas klīrenss palielinās līdz ar ķermeņa masu (palielinājums par 9% uz 10 kg).

*Dzimums* - Pēc devas pielāgošanas atbilstoši ķermeņa masai atšķirības starp dzimumiem nekonstatēja.

*Rase* - Farmakokinētiskās atšķirības rases dēļ nav prospektīvi pētītas. Tomēr ar veselīgiem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veselīgiem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

*Aknu mazspēja* - Pēc vienreizējas subkutānas fondaparīnukša ievadīšanas pacientiem ar mēreni izteiktu aknu mazspēju (*Child-Pugh* B kategorija), kopējās (t.i., saistītās un nesaistītās vielas)  $C_{max}$  un AUC vērtības bija attiecīgi par 22% un 39% zemākas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Zemāka fondaparīnukša koncentrācija plazmā tika skaidrota ar samazinātu saistīšanos ar ATIII sakarā ar zemāku ATIII koncentrāciju plazmā pacientiem ar aknu mazspēju, kā rezultātā bija palielināts fondaparīnukša renālais klīrenss. Tādējādi ir paredzams, ka nesaistīta fondaparīnukša koncentrācija pacientiem ar viegli līdz mēreni izteiktu aknu mazspēju paliek nemainīga, un devas pielāgošana, pamatojoties uz farmakokinētikas rādītājiem, nav nepieciešama.

Fondaparīnukša farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju nav pētīta (skatīt 4.4.2. un 4.4.3. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu risku, bet nesniedza atbilstošu dokumentāciju par drošuma robežām nepietiekamas iedarbības dēļ dzīvnieku sugām.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrija hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. klases stikla korpuss (1 ml), kam pievienota 27 gaudžu x 12,7 mm adata un kas noslēgts ar hlorbutila elastomēra virzuļa aizbāzni.

Arixtra 5 mg/0,4 ml ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm. Ir divu veidu šļirces:

- šļirces ar oranžu virzuli un automātisku drošības sistēmu,
- šļirces ar oranžu virzuli un manuālu drošības sistēmu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Subkutānu injekciju veic tāpat kā ar parastu šļirci.

Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli lietojamie šķīdumi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa.

Norādījumi, kā zāles injicēt pašam, sniegti lietošanas instrukcijā.

Arixtra pilnšļirces ir veidotas ar adatas aizsargsistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/02/206/009-011, 018

EU/1/02/206/027

EU/1/02/206/028

EU/1/02/206/033

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 7,5 mg nātrija fondaparīnusa (fondaparīnux sodium) 0,6 ml šķīduma injekcijām.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un akūtas plaušu embolijas (PE) ārstēšana pieaugušajiem, izņemot hemodinamiski nestabiliem pacientiem vai pacientiem, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā fondaparīnusa deva ir 7,5 mg (pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Pacientiem, kam ķermeņa masa ir  $\leq 50$  kg, ieteicamā deva ir 5 mg. Pacientiem, kam ķermeņa masa ir  $> 100$  kg, ieteicamā deva ir 10 mg.

Ārstēšana jāturpina vismaz 5 dienas un kamēr tiek sasniegta atbilstoša antikoagulācija (starptautiskā normalizētā attiecība 2 – 3). Vienlaikus perorāla antikoagulācija jāsāk pēc iespējas ātrāk un parasti 72 stundu laikā. Vidējais lietošanas ilgums klīniskos pētījumos bija 7 dienas, un klīniskā pieredze par ārstēšanu ilgāk nekā 10 dienas ir nepietiekama.

#### Īpašas pacientu grupas

*Gados veciem pacientiem* - Devas pielāgošana nav nepieciešama. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem fondaparīnuss jālieto uzmanīgi, jo līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nieru mazspēja* - Pacientiem ar mērenu nieru mazspēju fondaparīnusu jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav pieredzes pacientu apakšgrupai ar lielu ķermeņa masu ( $> 100$  kg) un mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min). Šai apakšgrupai pēc sākotnējās 10 mg dienas devas var apsvērt dienas devas samazināšanu līdz 7,5 mg, pamatojoties uz farmakokinētikas izmaiņām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparīnusu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Aknu mazspēja* - Pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparinukss jālieto uzmanīgi, jo pētījumi šai pacientu grupai nav veikti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Bērniem* - Fondaparinukss neiesaka lietot bērniem līdz 17 gadu vecumam ierobežotu drošuma un efektivitātes datu dēļ (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Fondaparinukss ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Ievadīšanas vieta jāmaina starp vēdera priekšējās sienas kreiso un labo priekšējo sānu un kreiso un labo mugurējo sānu apvidu. Lai izvairītos no zāļu zuduma, lietojot pilnšļirci, pirms injekcijas neizvadiet no šļirces gaisa burbuli. Adata visā tās garumā jāiedur perpendikulāri ādas krokā, kas satverta ar īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka jātur visu injekcijas laiku.

Papildus norādījumus par lietošanu, sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Akūts bakteriāls endokardīts.
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Fondaparinukss paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Nelietot intramuskulāri.

Nav pietiekamas pieredzes par hemodinamiski nestabilu pacientu ārstēšanu ar fondaparinukssu un nav pieredzes par šo zāļu lietošanu pacientiem, kam nepieciešama trombolīze, embolektomija vai *v. cava* filtra ievietošana.

#### *Asiņošana*

Fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam ir palielināts asiņošanas risks, piemēram, tiem, kam ir iedzimti vai iegūti asiņošanas traucējumi (piemēram, trombocītu skaits < 50 000/mm<sup>3</sup>), aktīva kuņģa-zarnu trakta čūlas slimība un nesen bijusi intrakraniāla asiņošana, vai neilgi pēc smadzeņu, mugurkaula vai acu operācijas, kā arī īpašām pacientu grupām, kas minētas tālāk.

Tāpat kā citi antikoagulanti, fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam nesen veikta operācija (< 3 dienas) un tikai tad, kad nodrošināta ķirurģiska hemostāze.

Zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar fondaparinukssu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmasas heparīns (ZMMH). VTE ārstēšanas laikā vienlaicīgi jāveic terapija ar K vitamīna antagonistu atbilstoši 4.5. apakšpunktā sniegtai informācijai. Citas prettrombocītu zāles (acetilsalicilskābe, dipiridamols, sulfīnpirazons, tiklopidīns vai klopidoģrels) un NPL jālieto uzmanīgi. Ja ir svarīgi lietot zāles vienlaikus, jāveic stingra kontrole.

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kas saņem fondaparinukssu VTE ārstēšanai, nevis profilaksei, ķirurģisku procedūru laikā nedrīkst izmantot spinālo/epidurālo anestēziju.

#### *Gados veci pacienti*

Gados veciem cilvēkiem ir palielināts asiņošanas risks. Tā kā nieru darbība līdz ar vecumu parasti vājinās, gados veciem pacientiem var būt samazināta eliminācija un pastiprināta fondaparinuksa iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Asiņošanas traucējumu sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo shēmu DzVT vai PE ārstēšanai un ir < 65 gadus, 65 – 75 un > 75 gadus veci, bija attiecīgi

3,0%, 4,5% un 6,5%. Atbilstošā sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo enoksaparīna shēmu DzVT ārstēšanai, bija attiecīgi 2,5%, 3,6% un 8,3%, bet sastopamība pacientiem, kas saņem ieteikto NFH shēmu PE ārstēšanai, bija attiecīgi 5,5%, 6,6% un 7,4%. Fondaparīnuksu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Maza ķermeņa masa*

Pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 50 kg, klīniskā pieredze ir nepietiekama. Šai pacientu grupai fondaparīnukss jālieto uzmanīgi 5 mg dienas devā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

Pavājinoties nieru darbībai, palielinās asiņošanas risks. Zināms, ka fondaparīnukss izdalās galvenokārt caur nierēm. Asiņošanas traucējumu sastopamība pacientiem ar normālu nieru darbību, vieglu nieru mazspēju, mērenu nieru mazspēju un smagu nieru mazspēju, kas saņem ieteicamo shēmu DzVT vai PE ārstēšanā, bija attiecīgi 3,0% (34/1, 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) un 14,5% (8/55).

Atbilstošā sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo enoksaparīna shēmu DzVT ārstēšanai, bija attiecīgi 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) un 11,1% (2/18), un pacientiem, kas saņem ieteicamo nefrakcionāta heparīna shēmu PE ārstēšanai, bija attiecīgi 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) un 10,7% (3/28).

Fondaparīnukss ir kontrindicēts smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), un pacientiem ar mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) jālieto uzmanīgi. Ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt klīniskā pētījumā novērtēto (vidēji 7 dienas) (skatīt 4.2. , 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nav pieredzes pacientu apakšgrupai ar lielu ķermeņa masu (> 100 kg) un mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min). Šiem pacientiem fondaparīnukss jālieto uzmanīgi. Pēc sākotnējās 10 mg dienas devas lietošanas var apsvērt dienas devas samazināšanu līdz 7,5 mg, pamatojoties uz farmakokinētikas izmaiņām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Smaga aknu mazspēja*

Fondaparīnuksa lietošana jāapsver uzmanīgi, jo ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparīnukss piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT). Fondaparīnuksa efektivitāte un drošums nav formāli pētīti pacientiem ar 2. tipa HIT. Fondaparīnukss nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnuksu.

#### *Alerģija pret lateksu*

Pilnšļirces adatas aizsargs satur sausu dabīgo lateksa gumiju, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret lateksu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot vienlaikus fondaparīnuksu un zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, palielinās asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar fondaparīnuksu veiktos klīniskos pētījumos perorāliem antikoagulantiem (varfarīnam) nebija vērojama mijiedarbība ar fondaparīnuksa farmakokinētiku; 10 mg devā, kas lietota mijiedarbības pētījumos, fondaparīnukss neietekmēja varfarīna antikoagulācijas kontroles raksturlieluma (INR) aktivitāti.

Trombocītu inhibitoriem (acetilsalicilskābei), NPL (piroksikāmam) un digoksīnam nekonstatēja mijiedarbību ar fondaparīnuksa farmakokinētiku. 10 mg devā, ko lietoja mijiedarbības pētījumos,

fondaparinukss neietekmēja asiņošanas laiku, veicot ārstēšanu ar acetilsalicilskābi vai piroksikāmu, ne arī digoksīna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### **Grūtniecība**

Nav pieejami klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā. Ierobežotās iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām un attīstību pēc dzemdībām. Fondaparinuksu grūtniecēm drīkst ordinēt tikai galējas nepieciešamības gadījumā.

##### **Barošana ar krūti**

Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparinuksu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

##### **Fertilitāte**

Nav pieejami dati par fondaparinuksa ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem nav norādījuši ne uz kādu ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības saistībā ar fondaparinuksa lietošanu ir ar asiņošanu saistītas komplikācijas (dažādās vietās, ieskaitot retus intrakraniālas/ intracerebrālas un retroperitoneālas asiņošanas gadījumus). Pacienti, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks, fondaparinukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparinuksa drošums tika vērtēts:

- 3 595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļas ilgas profilakses (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientiem, kam tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti līdz 14 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientiem, kam tiek veikta NS vai MIBSTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientiem, kam tiek veikta MISTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientiem, kam tika ārstēta venoza trombembolija un kas tika ārstēti ar fondaparinuksu vidēji 7 dienas (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml un Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šīs blakusparādības jāvērtē indikāciju ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā. AKS programmā ziņotais nevēlamo blakusparādību profils atbilst blakusparādībām, kas konstatētas VTE profilakses laikā.

Blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmas klasei un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums noteikts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ).

| Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA                                    | bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                                                                                                                                                 | retāk ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )                                                    | reti ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | pēcoperācijas brūces infekcijas                                                                           |
| <i>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</i>                        | anēmija, pēcoperācijas asiņošana, dzemdes un maksts asiņošana*, hemoptīze, hematūrija, hematoma, smaganu asiņošana, purpura, deguna asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hemartroze*, acu asiņošana*, zilumi* | trombocitopēnija, trombocitēmija, izmainīta trombocītu funkcija, koagulācijas traucējumi | retroperitoneāla asiņošana*, aknu, intrakraniāla/intracerebrāl a asiņošana*                               |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | alerģiska reakcija (tostarp ļoti reti ziņojumi par angioedēmu, anafilaktoīdu/anafilaktisku reakciju)      |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipokaliēmija, neolbaltumvielu slāpekļa (Nos) palielināšanās <sup>1</sup> *                               |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                   | galvassāpes                                                                              | nemiers, apjukums, reibonis, miegainība, vertigo                                                          |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipotensija                                                                                               |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> |                                                                                                                                                                                                                   | dispnoja                                                                                 | klepus                                                                                                    |
| <i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   | slikta dūša, vemšana                                                                     | sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                 |
| <i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>                       |                                                                                                                                                                                                                   | novirzes aknu darbības rādītājos, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās                     | bilirubinēmija                                                                                            |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   | eritematozi izsitumi, nieze                                                              |                                                                                                           |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>             |                                                                                                                                                                                                                   | tūska, perifēra tūska, sāpes, drudzis, sāpes krūtīs, izdalījumi no brūces                | reakcija injekcijas vietā, sāpes kājās, nogurums, pietvīkums, sinkope, karstuma viļņi, dzimumorgānu tūska |

<sup>(1)</sup> Nos nozīmē neolbaltumvielu slāpekļi, piemēram, urīnviela, urīnskābe, aminoskābe utt.

\* Blakusparādības radās, lietojot lielākas devas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml un 10 mg/0,8 ml.

### Pediatriskā populācija

Fondaparinuksa drošums bērniem nav pierādīts. Atklātā, vienas grupas retrospektīvā, nerandomizētā, viena centra klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 366 pediatriski VTE pacienti, kuri tika ārstēti ar fondaparinuksu, drošuma profils bija šāds:

Masīvas asiņošanas gadījumi saskaņā ar ISTH definīciju (n = 7; 1,9 %): 1 pacientam (0,3 %) bija klīniska, atklāta asiņošana, 3 pacientiem (0,8 %) bija masīva asiņošana un 3 pacientiem (0,8 %) bija masīva asiņošana, kuras dēļ dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Masīvas asiņošanas gadījumu dēļ ārstēšana ar fondaparinuksu tika pārtraukta uz laiku 4 pacientiem un fondaparinuksa lietošana pilnīgi tika pārtraukta 3 pacientiem.

Turklāt 8 pacientiem (2,2 %) bija atklāta asiņošana, kuras dēļ tika ievadīts asins produkts un kas nebija tieši attiecināma uz pacienta pamata veselības stāvokli, un 4 pacientiem (1,1 %) bija asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās. Visi šie gadījumi attaisnoja ārstēšanas ar fondaparinuksu pārtraukšanu uz laiku vai pārtraukšanu pilnībā, izņemot 1 pacientu, par kuru netika ziņots attiecībā uz fondaparinuksa lietošanu.

Vēl 65 pacienti (17,8 %) ziņoja par citiem atklātiem asiņošanas gadījumiem vai menstruālās asiņošanas gadījumiem, kuru dēļ bija nepieciešama medicīniska konsultācija un/vai iejaukšanās.

Tika atzīmēti šādi īpaši interesējoši nevēlamā notikumi (n = 189; 51,6 %): anēmija (27 %), trombocitopēnija (18 %), alerģiskas reakcijas (1 %) un hipokaliēmija (14 %).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot lielāku fondaparinuksa devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Fondaparinuksam nav zināma antidota.

Ja pārdozēšanas gadījumā rodas asiņošanas sarežģījumi, ārstēšana ir jāpārtrauc un jāmeklē primārais cēlonis. Jāapsver terapija, piemēram, ķirurģiska hemostāze, asins aizstājterapija, svaigas plazmas transfūzijas un plazmaferēze.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: prettrombotiskie līdzekļi.

ATĶ kods: B01AX05

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Fondaparinukss ir sintētisks un selektīvs aktivēta X (Xa) faktora inhibitors. Fondaparinuksa prettrombotiskā darbība ir saistīta ar antitrombīna III (antitrombīna) mediētu selektīvu Xa faktora nomākšanu. Selektīvi saistoties ar antitrombīnu, fondaparinukss pastiprina (aptuveni 300 reizes) dabisko antitrombīna veikto Xa faktora neitralizēšanu. Xa faktora neitralizēšana pārtrauc asinsreces kaskādi un nomāc gan trombīna veidošanos, gan trombu rašanos. Fondaparinukss neinaktivē trombīnu (aktivētu II faktoru) un neietekmē trombocītus.

Lietojot ārstēšanai izmantotās devas, fondaparinukss klīniski nozīmīgi neietekmē parasto asinsreces testu rezultātus, piemēram, aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT – activated partial thromboplastin time), aktivēto asinsreces laiku (ACT – activated clotting time) vai protrombīna laiku (PT – prothrombin time)/starptautisko normalizēto attiecību (INR – international normalised ratio) plazmā, kā arī asinsreces laiku un fibrinolītisko aktivitāti. Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par aPTT paildzināšanos. Lietojot lielākas devas, iespējamās mērenas aPTL pārmaiņas. Lietojot 10 mg devu mīļdarbības pētījumos, fondaparinukss nozīmīgi neietekmēja varfarīna antikoagulanta aktivitāti (INR).

Fondaparinuksam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparinuksu.

### Klīniskie pētījumi

Fondaparīnukša klīniskā programma venozas trombembolijas ārstēšanā bija plānota, lai pierādītu fondaparīnukša efektivitāti dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanā. Vairāk nekā 4874 pacientus pētīja kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos.

#### *Dziļo vēnu trombozes ārstēšana*

Randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā pacientiem ar apstiprinātu akūtas simptomātiskas DzVT diagnozi fondaparīnukša 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vai 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) s.c. reizi dienā salīdzināja ar nātrija enoksaparīnu 1 mg/kg s.c. divreiz dienā. Kopumā tika ārstēti 2192 pacienti; abās grupās pacientus ārstēja vismaz 5 dienas un līdz 26 dienām ilgi (vidēji 7 dienas). Abās ārstēšanas grupās pacienti saņēma K vitamīna antagonista terapiju, ko parasti sāka 72 stundas pēc pirmās pētījuma zāļu lietošanas un turpināja 90 ± 7 dienas, regulāri pielāgojot devu, lai sasniegtu INR 2 – 3. Primārās efektivitātes rezultāts bija salikts no apstiprinātas simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīts, ka ārstēšana ar fondaparīnukšu nav sliktāka par enoksaparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,9% un 4,1%).

Masīvu asiņošanu sākumterapijas laikā novēroja 1,1% ar fondaparīnukšu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,2% ar enoksaparīnu ārstētiem pacientiem.

#### *Plaušu embolijas ārstēšana*

Randomizēts, atklāts klīniskais pētījums tika veikts pacientiem ar akūtu simptomātisku plaušu emboliju (PE). Diagnozi apstiprināja ar objektīvām pārbaudēm (plaušu skenēšana, pulmonāla angiogrāfija vai spirāles KT skenēšana). Pacienti, kam bija nepieciešama trombolīze, embolektomija vai v. cava filtrs, tika izslēgti no pētījuma. Randomizētie pacienti iepriekš varēja būt ārstēti ar NFH atlases fāzē, bet pacienti, kas ilgāk nekā 24 stundas bija ārstēti ar antikoagulanta terapeitisku devu vai kam bija nekontrolēta hipertensija, tika izslēgti no pētījuma. Fondaparīnukšu 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vai 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) s.c. reizi dienā salīdzināja ar nefrakcionāta heparīna i.v. bolus injekciju (5000 SV), pēc tam veicot ilgstošu i.v. infūziju, to pielāgojot, lai uzturētu aPTT 1,5 – 2,5 reizes virs kontroles vērtības. Kopumā tika ārstēti 2184 pacienti; abās grupās pacientus ārstēja vismaz 5 dienas un līdz 22 dienām ilgi (vidēji 7 dienas). Pacienti abās ārstēšanas grupās saņēma K vitamīna antagonista terapiju, ko parasti sāka 72 stundu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu devas lietošanas un turpināja 90 ± 7 dienas, regulāri pielāgojot devu, lai sasniegtu INR 2 – 3. Primārās efektivitātes rezultāts bija salikts no apstiprinātas simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīja, ka ārstēšana ar fondaparīnukšu nav sliktāka par nefrakcionāta heparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,8% un 5,0%).

Masīvu asiņošanu sākumterapijas laikā novēroja 1,3% ar fondaparīnukšu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,1% ar nefrakcionētu heparīnu ārstēto pacientu.

#### *Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana pediatriskiem pacientiem*

Fondaparīnukša drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīta prospektīvos randomizētos klīniskos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atklātā, vienas grupas, retrospektīvā, nerandomizētā, viena centra klīniskā pētījumā 366 pediatriski pacienti tika secīgi ārstēti ar fondaparīnukšu. No šiem 366 pacientiem 313 pacienti ar VTE diagnozi tika iekļauti efektivitātes analīzes kopā, no kuriem 221 pacients ziņoja par fondaparīnukša lietošanu > 14 dienas un citu antikoagulantu lietošanu < 33 % no kopējā ārstēšanas ar fondaparīnukšu ilguma. Visizplatītākais VTE veids bija ar katetru saistīta tromboze (N = 179, 48,9 %); 86 pacientiem bija apakšējo ekstremitāšu tromboze, 22 pacientiem bija cerebrāla sinusu tromboze un 9 pacientiem bija plaušu embolija. Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija lielāka par 20 kg, tika uzsākta ārstēšana ar fondaparīnukšu 0,1 mg/kg vienu reizi dienā ar devām, kas noapaļotas līdz tuvākajam pilnšļirces izmēram (2,5 mg, 5 mg vai 7,5 mg). Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija 10-20 kg, deva tika noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu, nenoapaļojot līdz tuvākajam pilnšļirces izmēram. Fondaparīnukša līmenis tika uzraudzīts pēc otrās vai trešās devas, līdz tika sasniegts terapeitiskais līmenis.

Fondaparinuksa līmenis sākotnēji tika uzraudzīts reizi nedēļā un ambulatori ik pēc 1-3 mēnešiem. Devas tika pielāgotas, lai sasniegtu maksimālo fondaparinuksa koncentrāciju asinīs terapeitiskā mērķa robežās 0,5-1,0 mg/l. Maksimālā deva nedrīkstēja pārsniegt 7,5 mg dienā.

Pacienti saņēma sākotnējo vidējo devu aptuveni 0,1 mg/kg ķermeņa masas, kas nozīmē vidējo devu 1,37 mg grupā, kuras ķermeņa masa bija <20 kg, 2,5 mg grupā no 20 līdz < 40 kg, 5 mg grupā no 40 līdz < 60 kg un 7,5 mg grupā ar ķermeņa masu  $\geq$  60 kg. Pamatojoties uz vidējām vērtībām, bija nepieciešamas aptuveni 3 dienas, lai sasniegtu terapeitisko līmeni visās vecuma grupās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumā vidējais ārstēšanas ar fondaparinuksu ilgums bija 85,0 dienas (diapazons no 1 līdz 3 768 dienām).

Primārā efektivitāte tika pamatota ar pediatriko pacientu proporciju, kuriem trombs pilnībā izzuda līdz 3 mēnešu ( $\pm$  15 dienas) laikā. Kopsavilkums par pilnīgu trombu izzušanu pacientiem ar galveno VTE 3. mēnesī sniegts pēc vecuma grupām un ķermeņa masas grupām 1. un 2. tabulā.

**1. tabula. Kopsavilkums par galvenās VTE pilnīgu tromba izzušanu līdz 3. mēnesim pēc vecuma grupām**

| Parametrs                                   | < 2 gadi<br>(N = 30)<br>n (%) | $\geq$ 2 līdz<br>< 6 gadi<br>(N = 61)<br>n (%) | $\geq$ 6 līdz<br>< 12 gadi<br>(N = 72)<br>n (%) | $\geq$ 12 līdz<br>< 18 gadi<br>(N = 150)<br>n (%) |
|---------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Vismaz viena tromba pilnīga izzušana, n (%) | 14 (46,7)                     | 26 (42,6)                                      | 38 (52,8)                                       | 65 (43,3)                                         |
| Visu trombu pilnīga izzušana, n (%)         | 14 (46,7)                     | 25 (41,0)                                      | 37 (51,4)                                       | 64 (42,7)                                         |

**2. tabula. Kopsavilkums par galvenās VTE pilnīgu tromba izzušanu līdz 3. mēnesim pēc ķermeņa masas grupām**

| Parametrs                                   | < 20 kg<br>(N = 91)<br>n (%) | 20 līdz<br>< 40 kg<br>(N = 78)<br>n (%) | 40 līdz<br>< 60 kg<br>(N = 70)<br>n (%) | $\geq$ 60 kg<br>(N = 73)<br>n (%) |
|---------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Vismaz viena tromba pilnīga izzušana, n (%) | 42 (46,2)                    | 42 (53,8)                               | 30 (42,9)                               | 28 (38,4)                         |
| Visu trombu pilnīga izzušana, n (%)         | 41 (45,1)                    | 42 (53,8)                               | 29 (41,4)                               | 27 (37,0)                         |

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fondaparinuksa nātrija farmakokinētika ir atvasināta no fondaparinuksa koncentrācijas plazmā, kas kvantitatīvi izteikta ar anti Xa faktora aktivitāti. Lai kalibrētu anti-Xa testu, var lietot tikai fondaparinuksu (starptautiskie heparīna vai ZMMH standarti nav piemēroti šim nolūkam). Rezultātā fondaparinuksa koncentrācija tiek izteikta miligramos (mg).

### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparinukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparinuksa injekcijas jauniem veseliem cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā (vidējā  $C_{\max}$  = 0,34 mg/l) tiek sasniegta 2 stundas pēc devas ievadīšanas. Puse no vidējās  $C_{\max}$  koncentrācijas plazmā tiek sasniegta 25 minūtes pēc devas ievadīšanas.

Gados veciem cilvēkiem fondaparinuksa farmakokinētika ir lineāra, ievadot 2 – 8 mg subkutāni. Pēc lietošanas reizi dienā līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 3 – 4 dienām,  $C_{\max}$  un AUC palielinās 1,3 reizes.

Vidējā (SK%) fondaparinuksa farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparinuksa reizi dienā:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,39 (31%),  $T_{\max}$  (h) – 2,8 (18%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Pacientiem ar gūžas kaula lūzumu

lielāka vecuma dēļ fondaparīnukša līdzsvara koncentrācija plazmā ir šāda:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

Veicot DzVT un PE ārstēšanu, pacientiem, kas saņem fondaparīnukšu 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa 50 – 100 kg ieskaitot) un 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) reizi dienā, ķermeņa masai pielāgotās devas sniedz līdzīgu iedarbību visām ķermeņa masas grupām. Vidējo (SK%) līdzsvara farmakokinētikas raksturlielumu aprēķini ar fondaparīnukšu ārstētiem VTE pacientiem, kas saņem ieteikto fondaparīnukša dozēšanas shēmu reizi dienā, ir šādi:  $C_{\max}$  (mg/l) – 1,41 (23%),  $T_{\max}$  (h) – 2,4 (8%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,52 (45%). Atbilstošā 5. un 95. percentīle ir attiecīgi 0,97 un 1,92  $C_{\max}$  (mg/l) un 0,24 un 0,95  $C_{\min}$  (mg/l).

#### *Izkliede*

Fondaparīnukša izkļiedes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnukss izteikti un specifiski saistās ar antitrombīna olbaltumu no devas atkarīgā veidā atkarībā no koncentrācijas plazmā (98,6% – 97,0%, ja koncentrācija ir 0,5 – 2 mg/l). Fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

Tā kā fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar plazmas olbaltumiem, izņemot antitrombīnu, nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem.

#### *Biotransformācija*

Lai gan nav pilnīgi izpētīts, nav pierādījumu par fondaparīnukša metabolismu un īpaši nav pierādījumu par aktīvu metabolītu veidošanos.

*In vitro* fondaparīnukss nenomāc CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4). Tādējādi *in vivo* fondaparīnukšam nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm, nomācot CYP mediētu metabolismu.

#### *Eliminācija*

Eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 17 stundas veseliem jauniem cilvēkiem un aptuveni 21 stunda veseliem gados veciem cilvēkiem. 64 – 77% fondaparīnukša tiek izvadīti caur nierēm nemainīta savienojuma veidā.

#### Īpašas pacientu grupas

*Pediatrikie pacienti* – subkutāni vienreiz dienā lietota fondaparīnukša farmakokinētiskie parametri, kas tika mērīti kā anti-Xa faktora aktivitāte, tika raksturoti pētījumā FDPX-IJS-7001, retrospektīvā pētījumā bērniem. Aptuveni 60 % pacientu nebija nepieciešama devas pielāgošana, lai ārstēšanas laikā sasniegtu fondaparīnukša terapeitisko koncentrāciju asinīs (0,5-1,0 mg/l); gandrīz 20 % bija nepieciešama viena devas pielāgošana, 11 % bija nepieciešamas divas devas pielāgošanas un aptuveni 10 % bija nepieciešamas vairāk nekā divas devas pielāgošanas ārstēšanas kursa laikā, lai sasniegtu fondaparīnukša terapeitisko koncentrāciju (skatīt 3. tabulu).

**3. tabula. Piemērotie devas pielāgojumi pētījumā FDPX-IJS-7001**

| Uz fondaparīnukšu balstīta anti-Xa līmenis (mg/l) | Devas pielāgojums                  |
|---------------------------------------------------|------------------------------------|
| < 0,3                                             | Devas palielinājums par 0,03 mg/kg |
| 0,3-0,49                                          | Devas palielinājums par 0,01 mg/kg |
| 0,5-1                                             | Bez izmaiņām                       |
| 1,01-1,2                                          | Devas samazinājums par 0,01 mg/kg  |
| > 1,2                                             | Devas samazinājums par 0,03 mg/kg  |

Vienreiz dienā subkutāni lietota fondaparīnukša farmakokinētika, kas tika mērīta ar anti-Xa aktivitāti, tika raksturota 24 bērniem ar VTE. Pediatriskās populācijas FK modelis tika izstrādāts, apvienojot pediatriskos FK datus ar pieaugušo datiem. Populācijas FK modelis paredzēja, ka bērniem sasniegtais  $C_{maxss}$  un  $C_{minss}$  bija aptuveni vienāds ar  $C_{maxss}$  un  $C_{minss}$ , kas sasniegts pieaugušajiem, kas liecina, ka dozēšanas shēma 0,1 mg/kg/dienā ir atbilstoša. Turklāt novērotie pediatriskie dati ietilpst 95 % pieaugušo datiem prognozētajā intervālā, kas sniedz papildu pierādījumus tam, ka 0,1 mg/kg/dienā ir piemērota deva bērniem.

*Gados veci pacienti* - Līdz ar vecumu var vājināties nieru darbība, un tādēļ gados veciem cilvēkiem var mazināties fondaparīnukša eliminācijas spēja. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju un kas saņem fondaparīnukšu 2,5 mg reizi dienā, aprēķinātais plazmas klīrenss bija 1,2 – 1,4 reizes mazāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Līdzīgu tendenci novēroja pacientiem, kam ārstēja DzVT un PE.

*Nieru mazspēja* - Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), kam veic ortopēdisku operāciju un kas saņem fondaparīnukšu 2,5 mg reizi dienā, pacientiem ar vieglu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) plazmas klīrenss ir 1,2 – 1,4 reizes mazāks un pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) – vidēji 2 reizes mazāks. Smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) plazmas klīrenss ir aptuveni 5 reizes mazāks nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Terminālais pusperiods bija 29 h pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju un 72 h pacientiem ar smagu nieru mazspēju. Līdzīgu tendenci novēroja pacientiem, kam ārstēja DzVT un PE.

*Ķermeņa masa* - Fondaparīnukša plazmas klīrenss palielinās līdz ar ķermeņa masu (palielinājums par 9% uz 10 kg).

*Dzimums* - Pēc devas pielāgošanas atbilstoši ķermeņa masai atšķirības starp dzimumiem nekonstatēja.

*Rase* - Farmakokinētiskās atšķirības rases dēļ nav prospektīvi pētītas. Tomēr ar veselīem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veselīem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

*Aknu mazspēja* - Pēc vienreizējas subkutānas fondaparīnukša ievadīšanas pacientiem ar mēreni izteiktu aknu mazspēju (*Child-Pugh* B kategorija), kopējās (t.i., saistītās un nesaistītās vielas)  $C_{max}$  un AUC vērtības bija attiecīgi par 22% un 39% zemākas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Zemāka fondaparīnukša koncentrācija plazmā tika skaidrota ar samazinātu saistīšanos ar ATIII sakarā ar zemāku ATIII koncentrāciju plazmā pacientiem ar aknu mazspēju, kā rezultātā bija palielināts fondaparīnukša renālais klīrenss. Tādējādi ir paredzams, ka nesaistīta fondaparīnukša koncentrācija pacientiem ar viegli līdz mēreni izteiktu aknu mazspēju paliek nemainīga, un devas pielāgošana, pamatojoties uz farmakokinētikas rādītājiem, nav nepieciešama.

Fondaparīnukša farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu risku, bet nesniedza atbilstošu dokumentāciju par drošuma robežām nepietiekamas iedarbības dēļ dzīvnieku sugām.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrijs hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. klases stikla korpuss (1 ml), kam pievienota 27 gaudžu x 12,7 mm adata un kas noslēgts ar hlorbutila elastomēra virzuļa aizbāzni.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm. Ir divu veidu šļirces:

- šļirces ar sarkanu virzuli un automātisku drošības sistēmu,
- šļirces ar sarkanu virzuli un manuālu drošības sistēmu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Subkutānu injekciju veic tāpat kā ar parastu šļirci.

Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli lietojamie šķīdumi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījušies to krāsa.

Norādījumi, kā zāles injicēt pašam, sniegti lietošanas instrukcijā.

Arixtra pilnšļirces ir veidotas ar adatas aizsargsistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.  
Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/02/206/012-014, 019

EU/1/02/206/029

EU/1/02/206/030

EU/1/02/206/034

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 10 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 10 mg nātrija fondaparīnuksa (fondaparīnux sodium) 0,8 ml šķīduma injekcijām.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un akūtas plaušu embolijas (PE) ārstēšana pieaugušajiem, izņemot hemodinamiski nestabiliem pacientiem vai pacientiem, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā fondaparīnuksa deva ir 7,5 mg (pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 50$ ,  $\leq 100$  kg) reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Pacientiem, kam ķermeņa masa ir  $\leq 50$  kg, ieteicamā deva ir 5 mg. Pacientiem, kam ķermeņa masa ir  $> 100$  kg, ieteicamā deva ir 10 mg.

Ārstēšana jāturpina vismaz 5 dienas un kamēr tiek sasniegta atbilstoša antikoagulācija (starptautiskā normalizētā attiecība 2 – 3). Vienlaikus perorāla antikoagulācija jāsāk pēc iespējas ātrāk un parasti 72 stundu laikā. Vidējais lietošanas ilgums klīniskos pētījumos bija 7 dienas, un klīniskā pieredze par ārstēšanu ilgāk nekā 10 dienas ir nepietiekama.

#### Īpašas pacientu grupas

*Gados veciem pacientiem* - Devas pielāgošana nav nepieciešama. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem fondaparīnukss jālieto uzmanīgi, jo līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nieru mazspēja* - Pacientiem ar mērenu nieru mazspēju fondaparīnukss jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav pieredzes pacientu apakšgrupai ar lielu ķermeņa masu ( $> 100$  kg) un mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min). Šai apakšgrupai pēc sākotnējas 10 mg dienas devas var apsvērt dienas devas samazināšanu līdz 7,5 mg, pamatojoties uz farmakokinētikas izmaiņām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparīnukss nedrīkst lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Aknu mazspēja* - Pacientiem ar viegli vai mēreni izteiktu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparinukss jālieto uzmanīgi, jo pētījumi šai pacientu grupai nav veikti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Bērniem* - Fondaparinukss neiesaka lietot bērniem līdz 17 gadu vecumam ierobežotu drošuma un efektivitātes datu dēļ (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Fondaparinukss ievada dziļas subkutānas injekcijas veidā, pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Ievadīšanas vieta jāmaina starp vēdera priekšējās sienas kreiso un labo priekšējo sānu un kreiso un labo mugurējo sānu apvidu. Lai izvairītos no zāļu zuduma, lietojot pilnšļirci, pirms injekcijas neizvadiet no šļirces gaisa burbuli. Adata visā tās garumā jāiedur perpendikulāri ādas krokā, kas satverta ar īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka jātur visu injekcijas laiku.

Papildus norādījumus par lietošanu, sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva klīniski nozīmīga asiņošana.
- Akūts bakteriāls endokardīts.
- Smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Fondaparinukss paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Nelietot intramuskulāri.

Nav pietiekamas pieredzes par hemodinamiski nestabilu pacientu ārstēšanu ar fondaparinukssu un nav pieredzes par šo zāļu lietošanu pacientiem, kam nepieciešama trombolīze, embolektomija vai *v. cava* filtra ievietošana.

#### *Asiņošana*

Fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam ir palielināts asiņošanas risks, piemēram, tiem, kam ir iedzimti vai iegūti asiņošanas traucējumi (piemēram, trombocītu skaits < 50 000/mm<sup>3</sup>), aktīva kuņģa-zarnu trakta čūlas slimība un nesen bijusi intrakraniāla asiņošana, vai neilgi pēc smadzeņu, mugurkaula vai acu operācijas, kā arī īpašām pacientu grupām, kas minētas tālāk.

Tāpat kā citi antikoagulanti, fondaparinukss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam nesen veikta operācija (< 3 dienas) un tikai tad, kad nodrošināta ķirurģiska hemostāze.

Zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar fondaparinukssu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmasas heparīns (ZMMH). VTE ārstēšanas laikā vienlaicīgi jāveic terapija ar K vitamīna antagonistu atbilstoši 4.5. apakšpunktā sniegtai informācijai. Citas prettrombocītu zāles (acetilsalicilskābe, dipiridamols, sulfīnpirazons, tiklopidīns vai klopidoģrels) un NPL jālieto uzmanīgi. Ja ir svarīgi lietot zāles vienlaikus, jāveic stingra kontrole.

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kas saņem fondaparinukssu VTE ārstēšanai, nevis profilaksei, ķirurģisku procedūru laikā nedrīkst izmantot spinālo/epidurālo anestēziju.

#### *Gados veci pacienti*

Gados veciem cilvēkiem ir palielināts asiņošanas risks. Tā kā nieru darbība līdz ar vecumu parasti vājinās, gados veciem pacientiem var būt samazināta eliminācija un pastiprināta fondaparinuksa iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Asiņošanas traucējumu sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo shēmu DzVT vai PE ārstēšanai un ir < 65 gadus, 65 – 75 un > 75 gadus veci, bija attiecīgi

3,0%, 4,5% un 6,5%. Atbilstošā sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo enoksaparīna shēmu DzVT ārstēšanai, bija attiecīgi 2,5%, 3,6% un 8,3%, bet sastopamība pacientiem, kas saņem ieteikto NFH shēmu PE ārstēšanai, bija attiecīgi 5,5%, 6,6% un 7,4%. Fondaparīnu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Maza ķermeņa masa*

Pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 50 kg, klīniskā pieredze ir nepietiekama. Šai pacientu grupai fondaparīnu jālieto uzmanīgi 5 mg dienas devā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru mazspēja*

Pavājinoties nieru darbībai, palielinās asiņošanas risks. Zināms, ka fondaparīnu izdalās galvenokārt caur nierēm. Asiņošanas traucējumu sastopamība pacientiem ar normālu nieru darbību, vieglu nieru mazspēju, mērenu nieru mazspēju un smagu nieru mazspēju, kas saņem ieteicamo shēmu DzVT vai PE ārstēšanā, bija attiecīgi 3,0% (34/1, 132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) un 14,5% (8/55).

Atbilstošā sastopamība pacientiem, kas saņem ieteicamo enoksaparīna shēmu DzVT ārstēšanai, bija attiecīgi 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) un 11,1% (2/18), un pacientiem, kas saņem ieteicamo nefrakcionāta heparīna shēmu PE ārstēšanai, bija attiecīgi 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) un 10,7% (3/28).

Fondaparīnu ir kontrindicēts smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), un pacientiem ar mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) jālieto uzmanīgi. Ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt klīniskā pētījumā novērtēto (vidēji 7 dienas) (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nav pieredzes pacientu apakšgrupai ar lielu ķermeņa masu (> 100 kg) un mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min). Šiem pacientiem fondaparīnu jālieto uzmanīgi. Pēc sākotnējās 10 mg dienas devas lietošanas var apsvērt dienas devas samazināšanu līdz 7,5 mg, pamatojoties uz farmakokinētikas izmaiņām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Smaga aknu mazspēja*

Fondaparīnu lietošana jāapsver uzmanīgi, jo ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparīnu piesardzīgi jālieto pacientiem, kam anamnēzē ir heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT). Fondaparīnu efektivitāte un drošums nav formāli pētīti pacientiem ar 2. tipa HIT. Fondaparīnu nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnu.

#### *Alerģija pret lateksu*

Pilnšļirces adatas aizsargs satur sausu dabīgo lateksa gumiju, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem ar paaugstinātu jutību pret lateksu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot vienlaikus fondaparīnu un zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, palielinās asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar fondaparīnu veiktos klīniskos pētījumos perorāliem antikoagulantiem (varfarīnam) nebija vērojama mijiedarbība ar fondaparīnu farmakokinētiku; 10 mg devā, kas lietota mijiedarbības pētījumos, fondaparīnu neietekmēja varfarīna antikoagulācijas kontroles raksturlieluma (INR) aktivitāti.

Trombocītu inhibitoriem (acetilsalicilskābei), NPL (piroksikāmam) un digoksīnam nekonstatēja mijiedarbību ar fondaparīnu farmakokinētiku. 10 mg devā, ko lietoja mijiedarbības pētījumos,

fondaparinukss neietekmēja asiņošanas laiku, veicot ārstēšanu ar acetilsalicilskābi vai piroksikāmu, ne arī digoksīna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### **Grūtniecība**

Nav pieejami klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā. Ierobežotās iedarbības dēļ pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām un attīstību pēc dzemdībām. Fondaparinuksu grūtniecēm drīkst ordinēt tikai galējas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparinuksu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

##### **Fertilitāte**

Nav pieejami dati par fondaparinuksa ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem nav norādījuši ne uz kādu ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības saistībā ar fondaparinuksa lietošanu ir ar asiņošanu saistītas komplikācijas (dažādās vietās, ieskaitot retus intrakraniālas/ intracerebrālas un retroperitoneālas asiņošanas gadījumus). Pacienti, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks, fondaparinukss jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fondaparinuksa drošums tika vērtēts:

- 3 595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļas ilgas profilakses (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 1 407 pacientiem, kam tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 425 medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti līdz 14 dienām (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml un Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 10 057 pacientiem, kam tiek veikta NS vai MIBSTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 6 036 pacientiem, kam tiek veikta MISTP AKS terapija (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml);
- 2 517 pacientiem, kam tika ārstēta venoza trombembolija un kas tika ārstēti ar fondaparinuksu vidēji 7 dienas (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml un Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Šīs blakusparādības jāvērtē indikāciju ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā. AKS programmā ziņotais nevēlamo blakusparādību profils atbilst blakusparādībām, kas konstatētas VTE profilakses laikā.

Blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmas klasei un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums noteikts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ).

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA</b>                             | <b>bieži (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>                                                                                                                                                    | <b>retāk (<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>                       | <b>reti (<math>\geq 1/10\,000</math>, <math>&lt; 1/1\,000</math>)</b>                                    |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | pēcoperācijas brūces infekcijas                                                                          |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>                        | anēmija, pēcoperācijas asiņošana, dzemdes un maksts asiņošana*, hemoptīze, hematūrija, hematoma, smaganu asiņošana, purpura, deguna asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hemartroze*, acu asiņošana*, zilumi* | trombocitopēnija, trombocitēmija, izmainīta trombocītu funkcija, koagulācijas traucējumi | retroperitoneāla asiņošana*, aknu, intrakraniāla/intracerebrāla asiņošana*                               |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | alerģiska reakcija (tostarp ļoti reti ziņojumi par angioedēmu, anafilaktoīdu/anafilaktisku reakciju)     |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipokaliēmija, neolbaltumvielu slāpekļa (Nos) palielināšanās <sup>1</sup> *                              |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                   | galvassāpes                                                                              | nemiers, apjukums, reibonis, miegainība, vertigo                                                         |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          | hipotensija                                                                                              |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> |                                                                                                                                                                                                                   | dispnoja                                                                                 | klepus                                                                                                   |
| <i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>                                |                                                                                                                                                                                                                   | slikta dūša, vemšana                                                                     | sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                |
| <i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>                       |                                                                                                                                                                                                                   | novirzes aknu darbības rādītājos, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās                     | bilirubinēmija                                                                                           |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                   | eritematozi izsitumi, nieze                                                              |                                                                                                          |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>             |                                                                                                                                                                                                                   | tūska, perifēra tūska, sāpes, drudzis, sāpes krūtīs, izdalījumi no brūces                | reakcija injekcijas vietā, sāpes kājās, nogurums, pietūkums, sinkope, karstuma viļņi, dzimumorgānu tūska |

<sup>(1)</sup> Nos nozīmē neolbaltumvielu slāpekļi, piemēram, urīnviela, urīnskābe, aminoskābe utt.

\* Blakusparādības radās, lietojot lielākas devas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml un 10 mg/0,8 ml.

### Pediatriskā populācija

Fondaparinuksa drošums bērniem nav pierādīts. Atklātā, vienas grupas retrospektīvā, nerandomizētā, viena centra klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 366 pediatriski VTE pacienti, kuri tika ārstēti ar fondaparinuksu, drošuma profils bija šāds:

masīvas asiņošanas gadījumi saskaņā ar ISTH definīciju (n = 7; 1,9 %): 1 pacientam (0,3 %) bija klīniska, atklāta asiņošana, 3 pacientiem (0,8 %) bija masīva asiņošana un 3 pacientiem (0,8 %) bija masīva asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Masīvas asiņošanas gadījumu

dēļ ārstēšana ar fondaparinuksu tika pārtraukta uz laiku 4 pacientiem un fondaparinuksa lietošana pilnīgi tika pārtraukta 3 pacientiem.

Turklāt 8 pacientiem (2,2 %) bija atklāta asiņošana, kuras dēļ tika ievadīts asins produkts un kas nebija tieši attiecināma uz pacienta pamata veselības stāvokli, un 4 pacientiem (1,1 %) bija asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās. Visi šie gadījumi attaisnoja ārstēšanas ar fondaparinuksu pārtraukšanu uz laiku vai pārtraukšanu pilnībā, izņemot 1 pacientu, par kuru netika ziņots attiecībā uz fondaparinuksa lietošanu.

Vēl 65 pacienti (17,8 %) ziņoja par citiem atklātiem asiņošanas gadījumiem vai menstruālās asiņošanas gadījumiem, kuru dēļ bija nepieciešama medicīniska konsultācija un/vai iejaukšanās.

Tika atzīmēti šādi īpaši interesējoši nevēlamī notikumi (n = 189; 51,6 %): anēmija (27 %), trombocitopēnija (18 %), alerģiskas reakcijas (1 %) un hipokaliēmija (14 %).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot lielāku fondaparinuksa devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Fondaparinuksam nav zināma antidota.

Ja pārdozēšanas gadījumā rodas asiņošanas sarežģījumi, ārstēšana ir jāpārtrauc un jāmeklē primārais cēlonis. Jāapsver terapija, piemēram, ķirurģiska hemostāze, asins aizstājterapija, svaigas plazmas transfūzijas un plazmaferēze.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: prettrombotiskie līdzekļi.

ATĶ kods: B01AX05

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Fondaparinukss ir sintētisks un selektīvs aktivēta X (Xa) faktora inhibitors. Fondaparinuksa prettrombotiskā darbība ir saistīta ar antitrombīna III (antitrombīna) mediētu selektīvu Xa faktora nomākšanu. Selektīvi saistoties ar antitrombīnu, fondaparinukss pastiprina (aptuveni 300 reizes) dabisko antitrombīna veikto Xa faktora neitralizēšanu. Xa faktora neitralizēšana pārtrauc asinsreces kaskādi un nomāc gan trombīna veidošanos, gan trombu rašanos. Fondaparinukss neinaktivē trombīnu (aktivētu II faktoru) un neietekmē trombocītus.

Lietojot ārstēšanai izmantotās devas, fondaparinukss klīniski nozīmīgi neietekmē parasto asinsreces testu rezultātus, piemēram, aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT – activated partial thromboplastin time), aktivēto asinsreces laiku (ACT – activated clotting time) vai protrombīna laiku (PT – prothrombin time)/starptautisko normalizēto attiecību (INR – international normalised ratio) plazmā, kā arī asinsreces laiku un fibrinolītisko aktivitāti. Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par aPTT paildzināšanos. Lietojot lielākas devas, iespējamās mērenas aPTL pārmaiņas. Lietojot 10 mg devu mīļiedarbības pētījumos, fondaparinukss nozīmīgi neietekmēja varfarīna antikoagulanta aktivitāti (INR).

Fondaparinuksam parasti nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Tomēr retos gadījumos ir saņemti spontāni ziņojumi par HIT pacientiem, kas ārstēti ar fondaparinuksu.

### Klīniskie pētījumi

Fondaparinuksa klīniskā programma venozas trombembolijas ārstēšanā bija plānota, lai pierādītu fondaparinuksa efektivitāti dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanā. Vairāk nekā 4874 pacientus pētīja kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos.

#### *Dziļo vēnu trombozes ārstēšana*

Randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā pacientiem ar apstiprinātu akūtas simptomātiskas DzVT diagnozi fondaparinuksa 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vai 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) s.c. reizi dienā salīdzināja ar nātrija enoksaparīnu 1 mg/kg s.c. divreiz dienā. Kopumā tika ārstēti 2192 pacienti; abās grupās pacientus ārstēja vismaz 5 dienas un līdz 26 dienām ilgi (vidēji 7 dienas). Abās ārstēšanas grupās pacienti saņēma K vitamīna antagonista terapiju, ko parasti sāka 72 stundas pēc pirmās pētījuma zāļu lietošanas un turpināja  $90 \pm 7$  dienas, regulāri pielāgojot devu, lai sasniegtu INR 2 – 3. Primārās efektivitātes rezultāts bija salikts no apstiprinātas simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīts, ka ārstēšana ar fondaparinuksu nav sliktāka par enoksaparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,9% un 4,1%).

Masīvu asiņošanu sākumterapijas laikā novēroja 1,1% ar fondaparinuksu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,2% ar enoksaparīnu ārstētiem pacientiem.

#### *Plaušu embolijas ārstēšana*

Randomizēts, atklāts klīniskais pētījums tika veikts pacientiem ar akūtu simptomātisku plaušu embolijas (PE) diagnozi. Diagnozi apstiprināja ar objektīvām pārbaudēm (plaušu skenēšana, pulmonāla angiogrāfija vai spirāles KT skenēšana). Pacienti, kam bija nepieciešama trombolīze, embolektomija vai v. cava filtrs, tika izslēgti no pētījuma. Randomizētie pacienti iepriekš varēja būt ārstēti ar NFH atlases fāzē, bet pacienti, kas ilgāk nekā 24 stundas bija ārstēti ar antikoagulanta terapeitisku devu vai kam bija nekontrolēta hipertensija, tika izslēgti no pētījuma. Fondaparinuksa 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) vai 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) s.c. reizi dienā salīdzināja ar nefrakcionāta heparīna i.v. bolus injekciju (5000 SV), pēc tam veicot ilgstošu i.v. infūziju, to pielāgojot, lai uzturētu aPTT 1,5 – 2,5 reizes virs kontroles vērtības. Kopumā tika ārstēti 2184 pacienti; abās grupās pacientus ārstēja vismaz 5 dienas un līdz 22 dienām ilgi (vidēji 7 dienas). Pacienti abās ārstēšanas grupās saņēma K vitamīna antagonista terapiju, ko parasti sāka 72 stundu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu devas lietošanas un turpināja  $90 \pm 7$  dienas, regulāri pielāgojot devu, lai sasniegtu INR 2 – 3. Primārais efektivitātes rezultāts bija salikts no apstiprinātas simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīja, ka ārstēšana ar fondaparinuksu nav sliktāka par nefrakcionāta heparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,8% un 5,0%).

Masīvu asiņošanu sākumterapijas laikā novēroja 1,3% ar fondaparinuksu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,1% ar nefrakcionētu heparīnu ārstēto pacientu.

#### *Venozas trombembolijas (VTE) ārstēšana pediatriem*

Fondaparinuksa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīta prospektīvos randomizētos klīniskos pētījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atklātā, vienas grupas, retrospektīvā, nerandomizētā, viena centra klīniskā pētījumā 366 pediatriki pacienti tika secīgi ārstēti ar fondaparinuksu. No šiem 366 pacientiem 313 pacienti ar VTE diagnozi tika iekļauti efektivitātes analīzes kopā, no kuriem 221 pacients ziņoja par fondaparinuksa lietošanu > 14 dienas un citu antikoagulantu lietošanu < 33 % no kopējā ārstēšanas ar fondaparinuksu ilguma. Visizplatītākais VTE veids bija ar katetru saistīta tromboze (N = 179, 48,9 %); 86 pacientiem bija apakšējo ekstremitāšu tromboze, 22 pacientiem bija cerebrāla sinusu tromboze un 9 pacientiem bija plaušu embolija. Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija lielāka par 20 kg, tika uzsākta ārstēšana ar fondaparinuksu 0,1 mg/kg vienu reizi dienā ar devām, kas noapaļotas līdz tuvākajam pilnšļirces izmēram (2,5 mg, 5 mg vai 7,5 mg). Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija 10-20 kg, deva tika noteikta, pamatojoties uz ķermeņa masu, nenoapaļojot līdz tuvākajam pilnšļirces izmēram. Fondaparinuksa

līmenis tika uzraudzīts pēc otrās vai trešās devas, līdz tika sasniegts terapeitiskais līmenis. Fondaparinuksa līmenis sākotnēji tika uzraudzīts reizi nedēļā un ambulatori ik pēc 1-3 mēnešiem. Devas tika pielāgotas, lai sasniegtu maksimālo fondaparinuksa koncentrāciju asinīs terapeitiskā mērķa robežās 0,5-1,0 mg/l. Maksimālā deva nedrīkstēja pārsniegt 7,5 mg dienā.

Pacienti saņēma sākotnējo vidējo devu aptuveni 0,1 mg/kg ķermeņa masas, kas nozīmē vidējo devu 1,37 mg grupā, kuras ķermeņa masa bija <20 kg, 2,5 mg grupā no 20 līdz < 40 kg, 5 mg grupā no 40 līdz < 60 kg un 7,5 mg grupā ar ķermeņa masu  $\geq$  60 kg. Pamatojoties uz vidējām vērtībām, bija nepieciešamas aptuveni 3 dienas, lai sasniegtu terapeitisko līmeni visās vecuma grupās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumā vidējais ārstēšanas ar fondaparinuksu ilgums bija 85,0 dienas (diapazons no 1 līdz 3 768 dienām).

Primārā efektivitāte tika pamatota ar pediatriko pacientu proporciju, kuriem trombs pilnībā izzuda līdz 3 mēnešu ( $\pm$  15 dienas) laikā. Kopsavilkums par pilnīgu trombu izzušanu pacientiem ar galveno VTE 3. mēnesī sniegts pēc vecuma grupām un ķermeņa masas grupām 1. un 2. tabulā.

**1. tabula. Kopsavilkums par galvenās VTE pilnīgu tromba izzušanu līdz 3. mēnesim pēc vecuma grupām**

| Parametrs                                   | < 2 gadi<br>(N = 30)<br>n (%) | $\geq$ 2 līdz<br>< 6 gadi<br>(N = 61)<br>n (%) | $\geq$ 6 līdz<br>< 12 gadi<br>(N = 72)<br>n (%) | $\geq$ 12 līdz<br>< 18 gadi<br>(N = 150)<br>n (%) |
|---------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Vismaz viena tromba pilnīga izzušana, n (%) | 14 (46,7)                     | 26 (42,6)                                      | 38 (52,8)                                       | 65 (43,3)                                         |
| Visu trombu pilnīga izzušana, n (%)         | 14 (46,7)                     | 25 (41,0)                                      | 37 (51,4)                                       | 64 (42,7)                                         |

**2. tabula. Kopsavilkums par galvenās VTE pilnīgu tromba izzušanu līdz 3. mēnesim pēc ķermeņa masas grupām**

| Parametrs                                   | < 20 kg<br>(N = 91)<br>n (%) | 20 līdz<br>< 40 kg<br>(N = 78)<br>n (%) | 40 līdz<br>< 60 kg<br>(N = 70)<br>n (%) | $\geq$ 60 kg<br>(N = 73)<br>n (%) |
|---------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Vismaz viena tromba pilnīga izzušana, n (%) | 42 (46,2)                    | 42 (53,8)                               | 30 (42,9)                               | 28 (38,4)                         |
| Visu trombu pilnīga izzušana, n (%)         | 41 (45,1)                    | 42 (53,8)                               | 29 (41,4)                               | 27 (37,0)                         |

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fondaparinuksa nātrija farmakokinētika ir atvasināta no fondaparinuksa koncentrācijas plazmā, kas kvantitatīvi izteikta ar anti Xa faktora aktivitāti. Lai kalibrētu anti-Xa testu, var lietot tikai fondaparinuksu (starptautiskie heparīna vai ZMMH standarti nav piemēroti šim nolūkam). Rezultātā fondaparinuksa koncentrācija tiek izteikta miligramos (mg).

### Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparinukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparinuksa injekcijas jauniem veseliem cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā (vidējā  $C_{\max}$  = 0,34 mg/l) tiek sasniegta 2 stundas pēc devas ievadīšanas. Puse no vidējās  $C_{\max}$  koncentrācijas plazmā tiek sasniegta 25 minūtes pēc devas ievadīšanas.

Gados veciem cilvēkiem fondaparinuksa farmakokinētika ir lineāra, ievadot 2 – 8 mg subkutāni. Pēc lietošanas reizi dienā līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 3 – 4 dienām,  $C_{\max}$  un AUC palielinās 1,3 reizes.

Vidējā (SK%) fondaparinuksa farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparinuksa reizi dienā:  $C_{\max}$  (mg/l) –

0,39 (31%),  $T_{\max}$  (h) – 2,8 (18%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,14 (56%). Pacienti ar gūžas kaula lūzumu lielāka vecuma dēļ fondaparīnukša līdzsvara koncentrācija plazmā ir šāda:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

Veicot DzVT un PE ārstēšanu, pacientiem, kas saņem fondaparīnukšu 5 mg (ķermeņa masa < 50 kg), 7,5 mg (ķermeņa masa 50 – 100 kg ieskaitot) un 10 mg (ķermeņa masa > 100 kg) reizi dienā, ķermeņa masai pielāgotās devas sniedz līdzīgu iedarbību visām ķermeņa masas grupām. Vidējo (SK%) līdzsvara farmakokinētikas raksturlielumu aprēķini ar fondaparīnukšu ārstētiem VTE pacientiem, kas saņem ieteikto fondaparīnukša dozēšanas shēmu reizi dienā, ir šādi:  $C_{\max}$  (mg/l) – 1,41 (23%),  $T_{\max}$  (h) – 2,4 (8%) un  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,52 (45%). Atbilstošā 5. un 95. percentīle ir attiecīgi 0,97 un 1,92  $C_{\max}$  (mg/l) un 0,24 un 0,95  $C_{\min}$  (mg/l).

#### *Izkliede*

Fondaparīnukša izkļiedes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnukss izteikti un specifiski saistās ar antitrombīna olbaltumu no devas atkarīgā veidā atkarībā no koncentrācijas plazmā (98,6% – 97,0%, ja koncentrācija ir 0,5 – 2 mg/l). Fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

Tā kā fondaparīnukss nozīmīgi nesaistās ar plazmas olbaltumiem, izņemot antitrombīnu, nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem.

#### *Biotransformācija*

Lai gan nav pilnīgi izpētīts, nav pierādījumu par fondaparīnukša metabolismu un īpaši nav pierādījumu par aktīvu metabolītu veidošanos.

*In vitro* fondaparīnukss nenomāc CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4). Tādējādi *in vivo* fondaparīnukšam nav raksturīga mijiedarbība ar citām zālēm, nomācot CYP mediētu metabolismu.

#### *Eliminācija*

Eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 17 stundas veseliem jauniem cilvēkiem un aptuveni 21 stunda veseliem gados veciem cilvēkiem. 64 – 77% fondaparīnukša tiek izvadīti caur nierēm nemainīta savienojuma veidā.

#### *Īpašas pacientu grupas*

*Pediatrikie pacienti* – subkutāni vienreiz dienā lietota fondaparīnukša farmakokinētiskie parametri, kas tika mērīti kā anti-Xa faktora aktivitāte, tika raksturoti pētījumā FDPX-IJS-7001, retrospektīvā pētījumā bērniem. Aptuveni 60 % pacientu nebija nepieciešama devas pielāgošana, lai ārstēšanas laikā sasniegtu fondaparīnukša terapeitisko koncentrāciju asinīs (0,5-1,0 mg/l); gandrīz 20 % bija nepieciešama viena devas pielāgošana, 11 % bija nepieciešamas divas devas pielāgošanas un aptuveni 10 % bija nepieciešamas vairāk nekā divas devas pielāgošanas ārstēšanas kursa laikā, lai sasniegtu fondaparīnukša terapeitisko koncentrāciju (skatīt 3. tabulu).

**3. tabula. Piemērotie devas pielāgojumi pētījumā FDPX-IJS-7001**

| Uz fondaparinuksu balstīta anti-Xa līmenis (mg/l) | Devas pielāgojums                  |
|---------------------------------------------------|------------------------------------|
| < 0,3                                             | Devas palielinājums par 0,03 mg/kg |
| 0,3–0,49                                          | Devas palielinājums par 0,01 mg/kg |
| 0,5–1                                             | Bez izmaiņām                       |
| 1,01–1,2                                          | Devas samazinājums par 0,01 mg/kg  |
| > 1,2                                             | Devas samazinājums par 0,03 mg/kg  |

Vienreiz dienā subkutāni lietota fondaparinuksa farmakokinētika, kas tika mērīta ar anti-Xa aktivitāti, tika raksturota 24 bērniem ar VTE. Pediatrikās populācijas FK modelis tika izstrādāts, apvienojot pediatrikos FK datus ar pieaugušo datiem. Populācijas FK modelis paredzēja, ka bērniem sasniegtais  $C_{maxss}$  un  $C_{minss}$  bija aptuveni vienāds ar  $C_{maxss}$  un  $C_{minss}$ , kas sasniegts pieaugušajiem, kas liecina, ka dozēšanas shēma 0,1 mg/kg/dienā ir atbilstoša. Turklāt novērotie pediatrikie dati ietilpst 95 % pieaugušo datiem prognozētajā intervālā, kas sniedz papildu pierādījumus tam, ka 0,1 mg/kg/dienā ir piemērota deva bērniem.

*Gados veci pacienti* - Līdz ar vecumu var vājināties nieru darbība, un tādēļ gados veciem cilvēkiem var mazināties fondaparinuksa eliminācijas spēja. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju un kas saņem fondaparinuksu 2,5 mg reizi dienā, aprēķinātais plazmas klīrenss bija 1,2 – 1,4 reizes mazāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Līdzīgu tendenci novēroja pacientiem, kam ārstēja DzVT un PE.

*Nieru mazspēja* - Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min), kam veic ortopēdisku operāciju un kas saņem fondaparinuksu 2,5 mg reizi dienā, pacientiem ar vieglu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) plazmas klīrenss ir 1,2 – 1,4 reizes mazāks un pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) – vidēji 2 reizes mazāks. Smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) plazmas klīrenss ir aptuveni 5 reizes mazāks nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Terminālais pusperiods bija 29 h pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju un 72 h pacientiem ar smagu nieru mazspēju. Līdzīgu tendenci novēroja pacientiem, kam ārstēja DzVT un PE.

*Ķermeņa masa* - Fondaparinuksa plazmas klīrenss palielinās līdz ar ķermeņa masu (palielinājums par 9% uz 10 kg).

*Dzimums* - Pēc devas pielāgošanas atbilstoši ķermeņa masai atšķirības starp dzimumiem nekonstatēja.

*Rase* - Farmakokinētiskās atšķirības rases dēļ nav prospektīvi pētītas. Tomēr ar veselīgiem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veselīgiem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

*Aknu mazspēja* - Pēc vienreizējas subkutānas fondaparinuksa ievadīšanas pacientiem ar mēreni izteiktu aknu mazspēju (*Child-Pugh* B kategorija), kopējās (t.i., saistītās un nesaistītās vielas)  $C_{max}$  un AUC vērtības bija attiecīgi par 22% un 39% zemākas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Zemāka fondaparinuksa koncentrācija plazmā tika skaidrota ar samazinātu saistīšanos ar ATIII sakarā ar zemāku ATIII koncentrāciju plazmā pacientiem ar aknu mazspēju, kā rezultātā bija palielināts fondaparinuksa renālais klīrenss. Tādējādi ir paredzams, ka nesaistīta fondaparinuksa koncentrācija pacientiem ar viegli līdz mēreni izteiktu aknu mazspēju paliek nemainīga, un devas pielāgošana, pamatojoties uz farmakokinētikas rādītājiem, nav nepieciešama.

Fondaparinuksa farmakokinētika pacientiem ar smagu aknu mazspēju nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu risku, bet nesniedza atbilstošu dokumentāciju par drošuma robežām nepietiekamas iedarbības dēļ dzīvnieku sugām.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrija hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. klases stikla korpuss (1 ml), kam pievienota 27 gaudžu x 12,7 mm adata un kas noslēgts ar hlorbutila elastomēra virzuļa aizbāzni.

Arixtra 10 mg/0,8 ml ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm. Ir divu veidu šļirces:

- šļirces ar violetu virzuli un automātisku drošības sistēmu,
- šļirces ar violetu virzuli un manuālu drošības sistēmu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Subkutānu injekciju veic tāpat kā ar parastu šļirci.

Pirms lietošanas jāapskata, vai parenterāli lietojamie šķīdumi nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa.

Norādījumi, kā zāles injicēt pašam, sniegti lietošanas instrukcijā.

Arixtra pilnšļirces ir veidotas ar adatas aizsargsistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/02/206/015-017, 020  
EU/1/02/206/031  
EU/1/02/206/032  
EU/1/02/206/035

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Aspen Notre Dame de Bondeville  
1 rue de l'Abbaye  
76960 Notre Dame de Bondeville  
Francija

Viatris Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg v. d. Höhe  
VĀCIJA

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām  
fondaparinux sodium

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce (0,3 ml) satur 1,5 mg nātrija fondaparinuxa.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām, sāļsskābi, nātrija hidroksīdu.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu. Var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/206/005 – 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/006 – 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/007 – 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/008 – 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

EU/1/02/206/024 - 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/025 - 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/026 - 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

arixtra 1.5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĻIRCE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KĀRBIŅA**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām  
fondaparinux sodium

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce (0,5 ml) satur 2,5 mg nātrija fondaparinuxa.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām, sāļsskābi, nātrija hidroksīdu.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai vai intravenozai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu. Var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/206/001 – 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/002 – 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/003 – 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/004 – 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

EU/1/02/206/021 - 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/022 - 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/023 - 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

arixtra 2.5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĻIRCE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c./ i.v.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KĀRBIŅA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 5 mg/0,4 ml šķīdums injekcijām  
fondaparinux sodium

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,4 ml) satur 5 mg nātrija fondaparinuxa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām, sāļsskābi, nātrija hidroksīdu.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ķermeņa masa līdz 50 kg.

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu. Var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/206/009 – 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/010 – 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/011 – 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/018 – 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

EU/1/02/206/027 - 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/028 - 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/033 - 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

arixtra 5 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Arixtra 5 mg/0,4 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KĀRBIŅA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām  
fondaparinux sodium

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,6 ml) satur 7,5 mg nātrija fondaparinuxa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām, sāļsskābi, nātrija hidroksīdu.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ķermeņa masa 50 – 100 kg.

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu. Var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/206/012 – 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/013 – 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/014 – 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/019 – 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

EU/1/02/206/029 - 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/030 - 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/034 - 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

arixtra 7.5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĻIRCE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KĀRBIŅA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arixtra 10 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām  
fondaparinux sodium

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce (0,8 ml) satur 10 mg nātrija fondaparinuxa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām, sāļsskābi, nātrija hidroksīdu.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

Šķīdums injekcijām, 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
Šķīdums injekcijām, 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ķermeņa masa vairāk nekā 100 kg.

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu. Var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/206/015 – 2 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/016 – 7 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/017 – 10 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu  
EU/1/02/206/020 – 20 pilnšļirces ar automātisku drošības sistēmu

EU/1/02/206/031 - 2 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/032 - 10 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu  
EU/1/02/206/035 - 20 pilnšļirces ar manuālu drošības sistēmu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

arixtra 10 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĻIRCE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Arixtra 10 mg/0,8 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Arixtra 1,5 mg/0,3 ml šķīdums injekcijām Nātrija fondaparīnukss (*fondaparinux sodium*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arixtra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arixtra lietošanas
3. Kā lietot Arixtra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arixtra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Arixtra un kādam nolūkam to lieto

Arixtra ir zāles, kas palīdz novērst asins recekļu veidošanos asinsvados (*pretrombotisks līdzeklis*).

Arixtra sastāvā ir sintētiska sastāvdaļa, ko sauc par nātrija fondaparīnukss. Tas aptur Xa (“desmit-A”) asinsreces faktora darbību asinīs un tādējādi novērš nevēlamu asins recekļu veidošanos (*trombozi*) asinsvados.

Arixtra tiek lietots, lai:

- novērstu asins recekļu veidošanos kāju vai plaušu asinsvados pēc ortopēdiskas operācijas (piemēram, pēc gūžas un ceļa locītavas operācijas) vai operācijas vēdera dobumā;
- novērstu asins recekļu veidošanos ierobežota kustīguma periodā akūtas slimības dēļ vai neilgi pēc šī perioda;
- ārstētu asins recekļus asinsvados, kas ir kāju ādas virsmas tuvumā (*virspusējo vēnu trombozi*).

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Arixtra lietošanas

Nelietojiet Arixtra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nātrija fondaparīnukss vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir stipra asiņošana;
- ja Jums ir bakteriāla sirds infekcija;
- ja Jums ir ļoti smaga nieru slimība.

→ Pastāstiet savam ārstam, ja domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Ja tā ir, Jūs nedrīkstat lietot Arixtra.

Īpaša piesardzība, lietojot Arixtra, nepieciešama šādos gadījumos:

Pirms Arixtra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums iepriekš ārstējoties ar heparīnu vai heparīnam līdzīgām zālēm bijušas komplikācijas, kas izraisījušas trombocītu līmeņa samazināšanos asinīs (heparīna inducēta trombocitopēnija);
- ja Jums ir nekontrolētas asiņošanas (*hemorāģijas*) risks, tai skaitā:
  - kuņģa čūla,

- **asinsreces traucējumi,**
  - **nesen bijusi asiņošana smadzenēs (*intrakraniāla asiņošana*),**
  - **nesen bijusi galvas smadzeņu, mugurkaula vai acu operācija;**
  - **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
  - **ja Jums ir nieru slimība;**
  - **ja Jums ir 75 vai vairāk gadi;**
  - **ja Jūs sverat mazāk nekā 50 kg.**
- **Pastāstiet savam ārstam,** ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

### **Bērni un pusaudži**

Arixtra nav pārbaudīts lietošanai bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 17 gadiem.

### **Citas zāles un Arixtra**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājies bez receptes. Dažas zāles var ietekmēt Arixtra darbību vai Arixtra var ietekmēt šo zāļu darbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Arixtra nedrīkst parakstīt grūtniecēm, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Zīdīšana nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Arixtra. Ja Jūs esat **grūtniece** vai **barojat bērnu ar krūti**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Arixtra satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 23 mg nātrija vienā devā un tādējādi tās būtībā nesatur nātriju.

### **Arixtra pilnšļirces satur lateksu**

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret lateksu.

→ **Pastāstiet savam ārstam,** ja Jums ir alerģija pret lateksu, pirms saņemam Arixtra.

## **3. Kā lietot Arixtra**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

**Ieteicamā deva ir 2,5 mg reizi dienā, ko katru dienu injicē apmēram vienā laikā.**

Ja Jums ir nieru slimība, devu var samazināt līdz 1,5 mg reizi dienā.

### **Kā lietot Arixtra**

- Arixtra injicē zem ādas (*subkutāni*) ādas krokā vēdera lejasdaļā. Šļircēs ir iepildīta precīza Jums nepieciešamā deva. 2,5 mg un 1,5 mg devai ir atšķirīgas šļirces. **Sīkākus norādījumus lūdzam meklēt lapas otrā pusē.**
- **Neinjicējiet Arixtra muskulī.**

### **Cik ilgi jālieto Arixtra**

Jums jāturpina ārstēšana ar Arixtra, cik ilgi ārsts noteicis, jo Arixtra novērš nopietna stāvokļa rašanos.

### **Ja esat injicējis Arixtra vairāk nekā noteikts**

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu, cik drīz vien iespējams, jo ir palielināts asiņošanas risks.

**Ja esat aizmirsis lietot Arixtra**

- **Ievadiet devu, tiklīdz atceraties. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**
- **Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.**

**Nepārtrauciet lietot Arixtra bez konsultēšanās**

Ja Jūs pārtraucat ārstēšanu pirms ārsta noteiktā laika, Jums pastāv risks izveidoties asins receklis kāju vai plaušu vēnās. **Pirms ārstēšanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība**

**Smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse):** cilvēkiem, kuri lieto Arixtra, to novēro ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Pazīmes ir šādas:

- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina rīšanu vai elpošanu,
- ģībonis.

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas šādi simptomi. Pārtrauciet Arixtra lietošanu.**

**Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- **asiņošana** (piemēram, asiņošana operācijas vietā, esošas kuņģa čūlas asiņošana, deguna, smaganu asiņošana, asinis urīnā, asiņu atklepošana, asiņošana no acīm, asiņošana locītavu spraugās, iekšēja asiņošana dzemdē),
- **lokālizēta asiņu uzkrāšanās** (jebkurā orgānā/ķermeņa audos),
- **anēmija** (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās),
- **zilumi.**

**Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz pat 1 no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- pietūkums (*tūska*),
- slikta dūša vai vemšana,
- galvassāpes,
- sāpes,
- sāpes krūtīs,
- elpas trūkums,
- izsitumi vai ādas nieze,
- operācijas brūces sulošana,
- drudzis,
- trombocītu (asins šūnas, kas nodrošina asinsreci) skaita samazināšanās vai palielināšanās,
- dažu aknu izdalītu ķīmisko vielu (*enzīmu*) līmeņa paaugstināšanās.

**Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz pat 1 no 1000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- alerģiskas reakcijas (tai skaitā nieze, pietūkums, izsitumi),
- iekšēja asiņošana smadzenēs, aknās vai vēdera dobumā,
- nemiers vai apmulsums,
- ģībonis vai reibonis, pazemināts asinsspiediens,
- miegainība vai nogurums,
- pietvīkums,
- klepus,

- sāpes kājās vai vēderā,
- caureja vai aizcietējums,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes un pietūkums injekcijas vietā,
- brūces infekcija,
- bilirubīna (aknu izdalītas vielas) līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- ne-olbaltumu slāpekļa daudzuma palielināšanās asinīs,
- kālija līmeņa samazināšanās asinīs,
- sāpes vēdera augšējā daļā vai grēmas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Arixtra**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.
- Arixtra nav jāuzglabā ledusskapī.

### **Nelietot šīs zāles:**

- pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes;
- ja Jūs ievērojat šķīdumā jebkādas daļiņas, vai tas ir mainījis krāsu;
- ja Jūs ievērojat, ka šļirce ir bojāta;
- ja Jūs esat atvēris šļirci un uzreiz to neizmantojat.

### **Šļircu likvidēšana:**

Neizmetiet zāles vai šļirces kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Tas palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Arixtra satur**

- Aktīvā viela ir 1,5 mg nātrija fondaparīnusa 0,3 ml šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe un/vai nātrija hidroksīds, lai pielāgotu pH (skatīt 2. punktu).

Arixtra nesatur no dzīvnieku valsts iegūtus produktus.

### **Arixtra ārējais izskats un iepakojums**

Arixtra ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām. Tas pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas aprīkota ar drošības sistēmu, lai palīdzētu novērst iespējamo saduršanos ar adatu pēc tās izlietošanas. Tas pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm (visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Īrija

**Ražotājs:**

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francija.

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatris ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatris Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Viatris Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatris Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

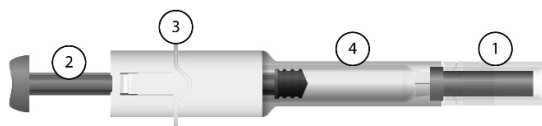
## Drošības šļirču veidi

Arixtra ir pieejama divu veidu drošības šļircēs, kas veidotas, lai pasargātu Jūs no saduršanās ar adatu pēc injekcijas. Viena veida šļircēm ir **automātiska** adatas aizsargsistēma un otra veida šļircēm ir **manuāla** adatas aizsargsistēma.

### Šļirces sastāvdaļas:

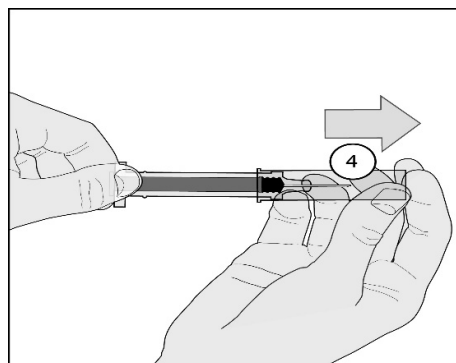
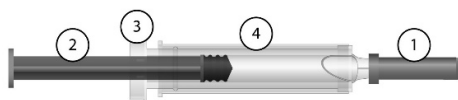
- ① Adatas aizsargs
- ② Virzulis
- ③ Pirkstu balsts
- ④ Drošības uzmava

#### 1. attēls. Šļirce ar **automātisku** adatas aizsargsistēmu



#### Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu

2. attēls. Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu
3. attēls. Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu, uzbīdīt adai drošības uzmavu **PĒC** LIETOŠANAS



## ARIXTRA LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

### Lietošanas instrukcija

Šie norādījumi attiecas uz abiem šļirču veidiem (ar automātisko un manuālo adatas aizsargsistēmu). Ja norādījumi attiecībā uz kādu no šļircēm ir atšķirīgi, tas ir skaidri norādīts.

1. **Rūpīgi nomazgājiet rokas** ar ziepēm un ūdeni. Noslaukiet ar dvieli.

#### 2. Izņemiet šļirci no kastītes un pārbaudiet:

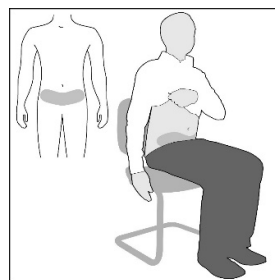
- vai nav beidzies derīguma termiņš,
- vai šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains un nesatur daļiņas,
- vai šļirce nav atvērta vai bojāta.

### 3. Apsēdieties vai atgulieties ērtā pozā.

Izvēlieties vietu vēdera lejasdaļā, vismaz 5 cm zem nabas (**A attēls**).

**Mainiet** injekcijas vietu **labajā vai kreisajā pusē** vēdera lejasdaļā katrā injicēšanas reizē. Tas palīdzēs mazināt nepatīkamas sajūtas injicēšanas vietā.

Ja vēdera apakšdaļā injekciju izdarīt nav iespējams, konsultējieties ar medicīnas māsu vai ārstu.



A attēls

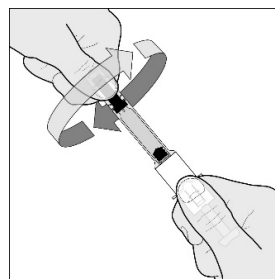
### 4. Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu.

**5. Noņemiet adatas aizsargu**, vispirms to pagriežot (**B1 attēls**) un pēc tam taisnā virzienā velkot projām no šļirces korpusa (**B2 attēls**).

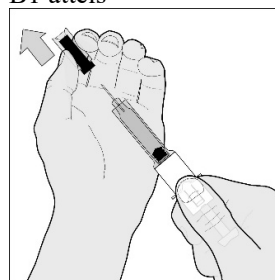
**Izmetiet adatas aizsargu.**

#### Svarīga piezīme

- Pirms injekcijas **nepieskarieties adatai** un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu.
- Ir normāli, ja šļircē ir mazs gaisa burbulis. **Nemēģiniet izvadīt šo gaisa burbuli pirms injekcijas veikšanas**, lai nezaudētu zāles.

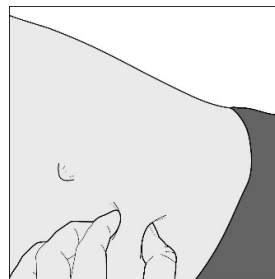


B1 attēls



B2 attēls

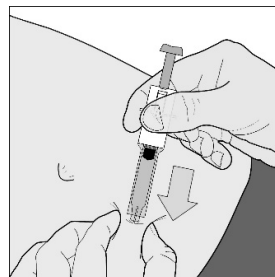
**6. Uzmanīgi satveriet notīrīto ādas laukumu, veidojot kroku.** Visas injekcijas laikā turiet kroku ar īkšķi un rādītājpirkstu (**C attēls**).



C attēls

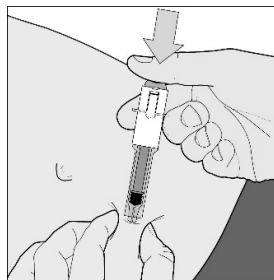
### 7. Stingri turiet šļirci aiz pirkstu balsta.

Ieduriet adatu perpendikulāri visā garumā ādas krokā taisnā leņķī (**D attēls**).



D attēls

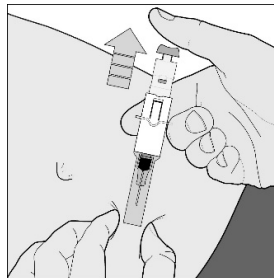
**8. Injicējiet VISU šļirces saturu, nospiežot virzuli līdz galam (E attēls).**



E attēls

#### **Šļirce ar automātisko sistēmu**

**9. Atlaidiet virzuli, un adata automātiski iznāks no ādas un tiks ievilkta drošības uzdeva, kur tā tiks neatgriezeniski ieslēgta (F attēls).**



F attēls

#### **Šļirce ar manuālo sistēmu**

**9. Pēc injekcijas turiet šļirci vienā rokā, satverot drošības uzdevu; ar otru roku saņemiet pirkstu balstu un stingri pavelciet atpakaļ. Tas atbrīvo uzdevu. Velciet uzdevu pāri šļirces korpusam, līdz tā fiksējas, nosedzot adatu. Tas parādīts 3. attēlā šīs pamācības sākumā.**

**Neizmetiet izlietoto šļirci saimniecības atkritumos. Izmetiet to, kā Jums teicis ārsts vai farmaceits.**

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**Arixtra 2,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām**  
Nātrijs fondaparīnukss (*fondaparinux sodium*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šķiet, ka šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arixtra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arixtra lietošanas
3. Kā lietot Arixtra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arixtra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Arixtra un kādam nolūkam to lieto**

Arixtra ir zāles, kas palīdz novērst asins recekļu veidošanos asinsvados (*pretrombotisks līdzeklis*).

Arixtra satur sintētisku vielu, kuru sauc par nātrijs fondaparīnukss. Tas apstādina Xa ("desmit-A") asinsreces faktora darbību asinīs, un tādējādi novērš nevēlamu asins recekļu veidošanos (trombozi) asinsvados.

**Arixtra tiek lietots, lai:**

- novērstu asins recekļu veidošanos kāju vai plaušu asinsvados pēc ortopēdiskas operācijas (piemēram, pēc gūžas un ceļa locītavas operācijas) vai operācijas vēdera dobumā;
- novērstu asins recekļu veidošanos ierobežota kustīguma periodā akūtas slimības dēļ vai neilgi pēc šī perioda;
- ārstētu dažu veidu sirdslēkmes un smagu stenokardiju (sāpes, ko izraisa artēriju sašaurināšanās sirdī);
- ārstētu asins recekļus asinsvados, kas ir kāju ādas virsmas tuvumā (*virspusējo vēnu trombozi*).

**2. Kas Jums jāzina pirms Arixtra lietošanas**

**Nelietojiet Arixtra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret nātrijs fondaparīnukss vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir stipra asiņošana;
- ja Jums ir bakteriāla sirds infekcija;
- ja Jums ir ļoti smaga nieru slimība.

→ Pastāstiet savam ārstam, ja domājat, ka kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja tā ir, Jūs nedrīkstat lietot Arixtra.

**Īpaša piesardzība, lietojot Arixtra, nepieciešama šādos gadījumos:**

Pirms Arixtra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums iepriekš ārstējoties ar heparīnu vai heparīnam līdzīgām zālēm bijušas komplikācijas, kas izraisījušas trombocītu līmeņa samazināšanos asinīs (heparīna inducēta trombocitopēnija);

- ja Jums ir nekontrolētas asiņošanas (*hemorāģijas*) risks, tai skaitā:
  - kuņģa čūla,
  - asinsreces traucējumi,
  - nesen bijusi asiņošana smadzenēs (*intrakraniāla asiņošana*),
  - nesen bijusi galvas smadzeņu, mugurkaula vai acu **operācija**;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir 75 vai vairāk gadi;
- ja Jūs sverat mazāk nekā 50 kg.

→Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **pastāstiet to ārstam.**

### **Bērni un pusaudži**

Arixtra lietošana nav pārbaudīta bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 17 gadiem.

### **Citas zāles un Arixtra**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājies bez receptes. Dažas citas zāles var ietekmēt Arixtra iedarbību vai Arixtra var ietekmēt to iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Arixtra nedrīkst parakstīt grūtniecēm, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Zīdīšana nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Arixtra.

Ja Jūs esat **grūtniece** vai **barojat bērnu ar krūti**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Arixtra satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 23 mg nātrija vienā devā un tādējādi tās būtībā nesatur nātriju.

### **Arixtra pilnšļirces var saturēt lateksu**

Pilnšļirces adatas aizsargs var saturēt lateksu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret lateksu.

→ **Pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir alerģija pret lateksu, pirms saņemat Arixtra.

## **3. Kā lietot Arixtra**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

**Ieteicamā deva ir 2,5 mg reizi dienā, kuru ievada katru dienu aptuveni vienā laikā.**

Ja Jums ir nieru slimība, devu var mazināt līdz 1,5 mg reizi dienā.

### **Kā Arixtra tiek ievadīts**

- Arixtra injicē zem ādas (*subkutāni*) ādas krokā vēdera lejasdaļā. Šļirces ir pildītas ar precīzu Jums nepieciešamo devu. 2,5 mg un 1,5 mg devai ir atšķirīgas šļirces. **Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt instrukcijas otrā pusē.** Lai ārstētu dažu formu sirdslēkmes, veselības aprūpes speciālists var Jums ievadīt pirmo devu vēnā (*intravenozi*).
- **Neinjicējiet Arixtra muskulī.**

### **Cik ilgi jālieto Arixtra**

Jums jāturpina ārstēšana ar Arixtra, cik ilgi ārsts noteicis, jo Arixtra novērš nopietna stāvokļa rašanos.

### **Ja esat injicējis Arixtra vairāk nekā noteikts**

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams, jo ir palielināts asiņošanas risks.

**Ja esat aizmirsis lietot Arixtra**

- **Ievadiet devu, tiklīdz atceraties. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**
- **Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.**

**Nepārtrauciet lietot Arixtra bez ārsta ieteikuma**

Ja Jūs pārtraucat ārstēšanu pirms ārsta noteiktā laika, pastāv risks, ka var izveidoties asins receklis kājā vai plaušās. **Pirms ārstēšanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība**

**Smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse):** cilvēkiem, kuri lieto Arixtra, to novēro ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Pazīmes ir šādas:

- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina rīšanu vai elpošanu,
- ģībonis.

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas šādi simptomi. Pārtrauciet Arixtra lietošanu.**

**Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- **asiņošana** (piemēram, asiņošana operācijas vietā, esošas kuņģa čūlas asiņošana, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asinis urīnā, asiņu atklepošana, asiņošana no acīm, asiņošana locītavu spraugās, iekšēja asiņošana dzemdē)
- **lokālizēta asiņu uzkrāšanās** (jebkurā orgānā/ķermeņa audos)
- **anēmija** (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās)
- **zilumi.**

**Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- pietūkums (*tūska*)
- slikta dūša vai vemšana
- galvassāpes
- sāpes
- sāpes krūtīs
- elpas trūkums
- izsitumi vai ādas nieze
- operācijas brūces sulošana
- drudzis
- trombocītu (asins recēšanai nepieciešamu asins šūnu) skaita samazināšanās vai palielināšanās
- dažu aknu izdalītu ķīmisko vielu (*enzīmu*) līmeņa paaugstināšanās.

**Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no katriem 1000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- alerģiskas reakcijas (tai skaitā nieze, pietūkums, izsitumi)
- iekšķīga asiņošana smadzenēs, aknās vai vēdera dobumā
- nemiers vai apmulsums
- ģībonis vai reibonis, pazemināts asinsspiediens
- miegainība vai nogurums
- pietvīkums

- klepus
- sāpes kājās vai vēderā
- caureja vai aizcietējums
- gremošanas traucējumi
- sāpes un pietūkums injekcijas vietā
- brūču infekcija
- bilirubīna (aknu izdalītas vielas) līmeņa paaugstināšanās asinīs
- ne-olbaltumu slāpekļa daudzuma palielināšanās asinīs
- kālija līmeņa mazināšanās asinīs
- sāpes vēdera augšējā daļā vai grēmas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Arixtra**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.
- Arixtra nav nepieciešams uzglabāt ledusskapī.

### **Nelietot šīs zāles:**

- pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes;
- ja Jūs ievērojat, ka šķīdumā ir daļiņas vai tas ir mainījis krāsu;
- ja Jūs ievērojat, ka šļirce ir bojāta;
- ja Jūs esat atvēris šļirci un neizmantojat uzreiz.

### **Šļirču iznīcināšana:**

Neizmetiet zāles vai šļirces kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Tas palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Arixtra satur**

- Aktīvā viela ir 2,5 mg nātrija fondaparīnusa 0,5 ml šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe un/vai nātrija hidroksīds, lai pielāgotu pH (skatīt 2. punktu).

Arixtra nesatur dzīvnieku izcelsmes produktus.

### **Arixtra ārējais izskats un iepakojums**

Arixtra ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām. Tas pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas aprīkota ar drošības sistēmu, lai palīdzētu novērst iespējamo saduršanos ar adatu pēc tās izlietošanas. Tas pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm (visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Īrija

**Ražotājs:**

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francija.

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatris ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatris Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Viatris Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

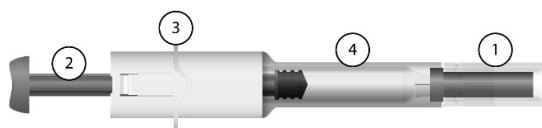
### *Drošības šļirču veidi*

Arixtra ir pieejama divu veidu drošības šļircēs, kas veidotas, lai pasargātu Jūs no saduršanās ar adatu pēc injekcijas. Viena veida šļircēm ir **automātiska** adatas aizsargsistēma un otra veida šļircēm ir **manuāla** adatas aizsargsistēma.

#### **Šļirces sastāvdaļas:**

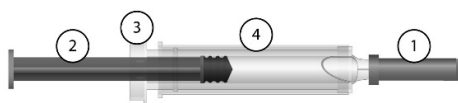
- ① Adatas aizsargs
- ② Virzulis
- ③ Pirkstu balsts
- ④ Drošības uzmava

#### **1. attēls.** Šļirce ar **automātisku** adatas aizsargsistēmu

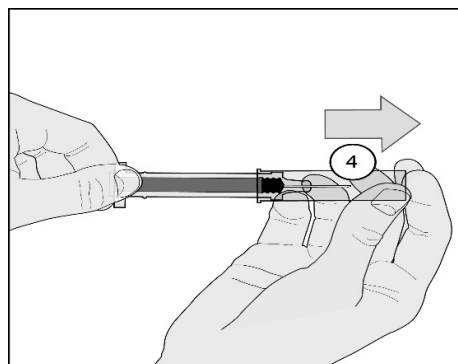


#### Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu

#### **2. attēls.** Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu



#### **3. attēls.** Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu, uzbīdot adatai drošības uzmavu **PĒC LIETOŠANAS**



## **ARIXTRA LIETOŠANAS PAMĀCĪBA**

### **Lietošanas instrukcija**

Šie norādījumi attiecas uz abiem šļirču veidiem (ar automātisko un manuālo adatas aizsargsistēmu). Ja norādījumi attiecībā uz kādu no šļircēm ir atšķirīgi, tas ir skaidri norādīts.

#### **1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni un noslaukiet tās ar dvieli.**

#### **2. Izņemiet šļirci no kastītes un pārbaudiet, ka:**

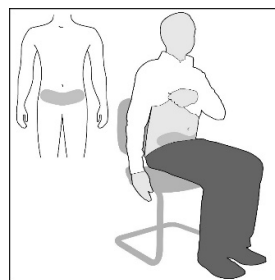
- nav pienākušas derīguma termiņa beigas
- šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains un nesatur daļiņas
- šļirce nav tikusi atvērta vai bojāta

**3. Apsēdieties vai atgulieties ērtā pozā.**

Izvēlieties vietu vēdera lejasdaļā, vismaz 5 cm zem nabas (**A attēls**).

**Mainiet injekcijas vietu vēdera lejasdaļas labajā vai kreisajā pusē** katrā injicēšanas reizē. Tas palīdzēs mazināt diskomfortu injekcijas vietās.

Ja vēdera apakšdaļā injekciju izdarīt nav iespējams, konsultējieties ar medicīnas māsu vai ārstu.



A attēls

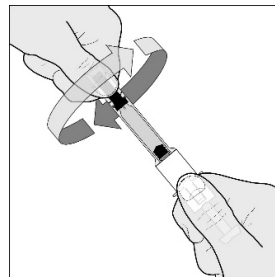
**4. Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu.**

**5. Noņemiet adatas aizsargu**, vispirms to pagriežot (**B1 attēls**) un pēc tam taisnā virzienā velkot projām no šļirces korpusa (**B2 attēls**).

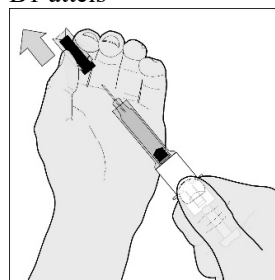
**Izmetiet adatas aizsargu.**

**Svarīga piezīme**

- Pirms injekcijas **nepieskarieties adatai** un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu.
- Ir normāli, ja šļircē ir mazs gaisa burbulis. **Nemēģiniet izvadīt šo gaisa burbuli pirms injekcijas veikšanas**, lai nezaudētu zāles.

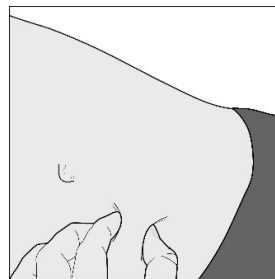


B1 attēls



B2 attēls

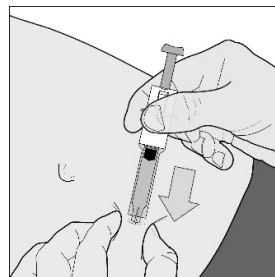
**6. Uzmanīgi satveriet notīrīto ādas laukumu, veidojot kroku.** Visas injekcijas laikā turiet kroku ar īkšķi un rādītājpirkstu (**C attēls**).



C attēls

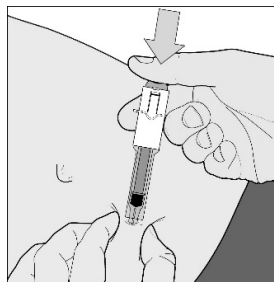
**7. Stingri turiet šļirci aiz pirkstu balsta.**

Ieduriet adatu perpendikulāri visā garumā ādas krokā (**D attēls**).



D attēls

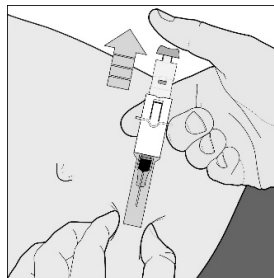
**8. Injicējiet VISU šļirces saturu, nospiežot virzuli līdz galam (E attēls).**



E attēls

#### **Šļirce ar automātisko sistēmu**

**9. Atlaidiet virzuli** un adata automātiski iznāks no ādas un tiks ievilkta drošības uzstavā, kur tā tiks neatgriezeniski ieslēgta (F attēls).



F attēls

#### **Šļirce ar manuālo sistēmu**

**9. Pēc injekcijas** turiet šļirci vienā rokā, satverot drošības uzstavu; ar otru roku saņemiet pirkstu balstu un stingri pavelciet atpakaļ. Tas atbrīvo uzstavu. Velciet uzstavu pāri šļirces korpusam, līdz tā fiksējas, nosedzot adatu. Tas parādīts 3. attēlā šīs pamācības sākumā.

**Neizmetiet izlietotās šļirces kopā ar mājssaimniecības atkritumiem. Iznīciniet tās, kā ārsts vai farmaceits Jums norādījis.**

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**Arixtra 5 mg/0,4 ml šķīdums injekcijām**  
**Arixtra 7,5 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām**  
**Arixtra 10 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām**  
Nātrija fondaparīnukss (*fondaparinux sodium*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arixtra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arixtra lietošanas
3. Kā lietot Arixtra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arixtra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## 1. Kas ir Arixtra un kādam nolūkam to lieto

Arixtra ir zāles, kas palīdz novērst asins recekļu veidošanos asinsvados (*prettrombotisks līdzeklis*).

Arixtra sastāvā ir sintētiska sastāvdaļa, ko sauc par nātrija fondaparīnukšu. Tas aptur Xa („desmit-A”) asinsreces faktora darbību un tādējādi novērš nevēlamu asins recekļu veidošanos (trombozi) asinsvados.

**Arixtra lieto, lai ārstētu pieaugušos, kam ir asins recekļi kāju vēnās (*dziļo vēnu tromboze*) un/vai plaušu vēnās (*plaušu embolija*).**

## 2. Kas Jums jāzina pirms Arixtra lietošanas

**Nelietojiet Arixtra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret nātrija fondaparīnukšu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **stipra asiņošana**;
- ja Jums ir **bakteriāla sirds infekcija**;
- ja Jums ir **smaga nieru slimība**.

→ Pastāstiet savam ārstam, ja domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Ja tā ir, Jūs **nedrīkstat** lietot Arixtra.

**Īpaša piesardzība, lietojot Arixtra, nepieciešama šādos gadījumos:**

Pirms Arixtra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums iepriekš ārstējoties ar heparīnu vai heparīnam līdzīgām zālēm bijušas komplikācijas, kas izraisījušas trombocītu līmeņa samazināšanos asinīs (heparīna inducēta trombocitopēnija);

- ja Jums ir nekontrolētas asiņošanas (*hemorāģijas*) risks, ieskaitot:
  - kuņģa čūla,
  - asinsreces traucējumi,
  - nesen bijusi asiņošana smadzenēs (*intrakraniāla asiņošana*),
  - nesen bijusi galvas smadzeņu, mugurkaula vai acu operācija;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir 75 vai vairāk gadi.

→ Pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

### Bērni un pusaudži

Arixtra nav pārbaudīts lietošanai bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 17 gadiem.

### Citas zāles un Arixtra

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājies bez receptes. Dažas zāles var ietekmēt Arixtra darbību vai Arixtra var ietekmēt šo zāļu darbību.

### Grūtniecība un barošana ar krūti

**Arixtra nedrīkst parakstīt grūtniecēm, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.** Zīdīšana nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Arixtra. Ja Jūs esat grūtniece vai **barojat bērnu ar krūti**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Arixtra satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 23 mg nātrija vienā devā un tādējādi tās būtībā nesatur nātriju.

### Arixtra pilnšļirces satur lateksu

Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret lateksu.

➔ **Pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir alerģija pret lateksu, pirms saņemat Arixtra.

## 3. Kā lietot Arixtra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

| Jūsu ķermeņa masa | Parastā deva                                                                                             |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zem 50 kg         | 5 mg reizi dienā                                                                                         |
| 50 – 100 kg       | 7,5 mg reizi dienā                                                                                       |
| Virs 100 kg       | 10 mg reizi dienā. Šo devu var samazināt līdz 7,5 mg reizi dienā, ja Jums ir vidēji smaga nieru slimība. |

Jums jāinjicē zāles katru dienu apmēram vienā laikā.

### Kā lietot Arixtra

- Arixtra injicē zem ādas (*subkutāni*) ādas krokā vēdera lejasdaļā. Šļircēs iepildīta precīzi Jums nepieciešamā deva. 5 mg, 7,5 mg un 10 mg devai ir atšķirīgas šļirces. **Sīkākus norādījumus lūdzam meklēt lapas otrā pusē.**
- **Neinjicējiet Arixtra muskulī.**

### **Cik ilgi jālieto Arixtra**

Jums jāturpina ārstēšana ar Arixtra, cik ilgi ārsts noteicis, jo Arixtra novērš nopietna stāvokļa rašanos. Tas parasti būs vismaz 5 dienas.

### **Ja esat injicējis Arixtra vairāk nekā noteikts**

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu, cik drīz vien iespējams, jo ir palielināts asiņošanas risks.

### **Ja esat aizmirsis lietot Arixtra**

- **Ievadiet devu, tiklīdz atceraties. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**
- **Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.**

### **Nepārtrauciet lietot Arixtra bez konsultēšanās**

Ja Jūs pārtraucat ārstēšanu pirms ārsta noteiktā laika, asins receklis var netikt ārstēts pareizi un Jums var būt risks izveidoties jaunam asins receklim kāju vai plaušu vēnās. **Pirms ārstēšanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Stāvokļi, kam jāpievērš uzmanība**

**Smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse):** cilvēkiem, kuri lieto Arixtra, to novēro ļoti reti (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Pazīmes ir šādas:

- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina rīšanu vai elpošanu,
- ģībonis.

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas šādi simptomi. Pārtrauciet Arixtra lietošanu.**

### **Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **biežāk nekā 1 no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- **asiņošana** (piemēram, operācijas vietā, esošas kuņģa čūlas, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asinis urīnā, asiņu atklepošana, asiņošana no acīm, asiņošana locītavu spraugās, iekšēja asiņošana dzemdē),
- **lokalizēta asiņu uzkrāšanās** (jebkurā orgānā/ķermeņa audos),
- **anēmija** (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās),
- **zilumi.**

### **Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz pat 1 no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- pietūkums (*tūska*),
- galvassāpes,
- sāpes,
- sāpes krūtīs,
- elpas trūkums,
- izsitumi vai ādas nieze,
- operācijas brūces sulošana,
- drudzis,
- slikta dūša vai vemšana,
- trombocītu (asins recēšanai nepieciešamu asins šūnu) skaita samazināšanās vai palielināšanās,
- dažu aknās veidotu ķīmisku vielu (*enzīmu*) līmeņa palielināšanās.

### **Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz pat 1 no 1000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Arixtra.

- alerģiska reakcija (tai skaitā nieze, pietūkums, izsitumi),
- iekšēja asiņošana smadzenēs, aknās vai vēderā,
- nemiers vai apmulsums,
- ģībonis vai reibonis, pazemināts asinsspiediens,
- miegainība vai nogurums,
- pietvīkums,
- klepus,
- sāpes un pietūkums injekcijas vietā,
- brūču infekcija,
- palielināts ar olbaltumiem nesaistītā slāpekļa daudzums asinīs,
- sāpes kājās vai vēderā,
- gremošanas traucējumi,
- caureja vai aizcietējums,
- palielināts bilirubīna (vielas, kas veidojas aknās) līmenis asinīs,
- kālija līmeņa mazināšanās asinīs,
- sāpes vēdera augšējā daļā vai grēmas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Arixtra**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.
- Arixtra nav jāuzglabā ledusskapī.

### **Nelietot šīs zāles:**

- pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes;
- ja Jūs ievērojat šķīdumā jebkādas daļiņas vai tas ir mainījis krāsu;
- ja Jūs ievērojat, ka šļirce ir bojāta;
- ja Jūs esat atvēris šļirci un uzreiz to neizmantojat.

### **Šļirču likvidēšana:**

Neizmetiet zāles vai šļirces kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Tas palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Arixtra satur**

Aktīvā viela ir:

- 5 mg nātrija fondaparīnusa 0,4 ml šķīduma injekcijām
- 7,5 mg nātrija fondaparīnusa 0,6 ml šķīduma injekcijām
- 10 mg nātrija fondaparīnusa 0,8 ml šķīduma injekcijām

Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe un/vai nātrija hidroksīds, lai pielāgotu pH (skatīt 2. punktu).

Arixtra nesatur no dzīvnieku valsts iegūtus produktus.

**Arixtra ārējais izskats un iepakojums**

Arixtra ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Tas pieejams pilnšļircē, kas aprīkota ar drošības sistēmu, lai palīdzētu novērst iespējamo saduršanos ar adatu pēc tās izlietošanas. Tas pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm (visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami).

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs****Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Īrija

**Ražotājs:**

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francija.

Viatis Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

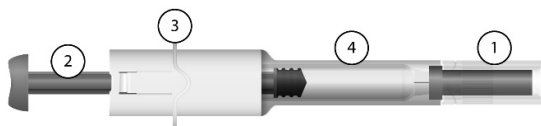
### *Drošības šļircu veidi*

Arixtra ir pieejama divu veidu drošības šļircēs, kas veidotas, lai pasargātu Jūs no saduršanās ar adatu pēc injekcijas. Viena veida šļircēm ir **automātiska** adatas aizsargsistēma un otra veida šļircēm ir **manuāla** adatas aizsargsistēma.

#### **Šļirces sastāvdaļas:**

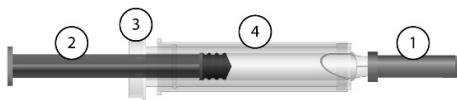
- ① Adatas aizsargs
- ② Virzulis
- ③ Pirkstu balsts
- ④ Drošības uzmava

#### **1. attēls.** Šļirce ar **automātisku** adatas aizsargsistēmu

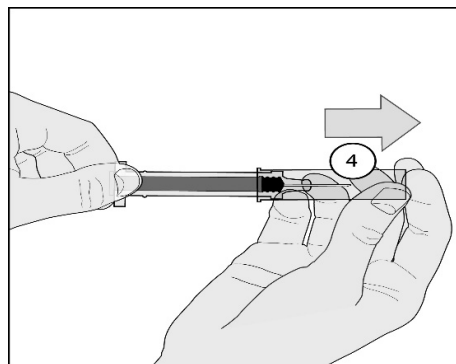


#### Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu

#### **2. attēls.** Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu



#### **3. attēls.** Šļirce ar **manuālu** adatas aizsargsistēmu, uzbīdot adatai drošības uzmavu **PĒC LIETOŠANAS**



### **ARIXTRA LIETOŠANAS PAMĀCĪBA**

#### **Lietošanas instrukcija**

Šie norādījumi attiecas uz abiem šļircu veidiem (ar automātisko un manuālo adatas aizsargsistēmu). Ja norādījumi attiecībā uz kādu no šļircēm ir atšķirīgi, tas ir skaidri norādīts.

#### **1. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Noslaukiet ar dvieli.**

#### **2. Izņemiet šļirci no kastītes un pārbaudiet:**

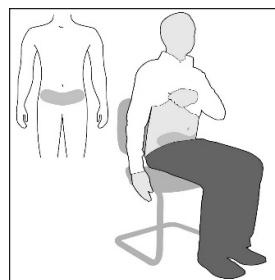
- vai nav beidzies derīguma termiņš,
- vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains un nesatur daļiņas,
- vai šļirce nav atvērta vai bojāta.

### 3. Apsēdieties vai atgulieties ērtā pozā.

Izvēlieties vietu vēdera lejasdaļā, vismaz 5 cm zem nabas (**A attēls**).

**Mainiet** injekcijas vietu **labajā vai kreisajā pusē** vēdera lejasdaļā katrā injicēšanas reizē. Tas palīdzēs mazināt nepatīkamas sajūtas injicēšanas vietā.

Ja vēdera apakšdaļā injekciju izdarīt nav iespējams, konsultējieties ar medicīnas māsu vai ārstu.



A attēls

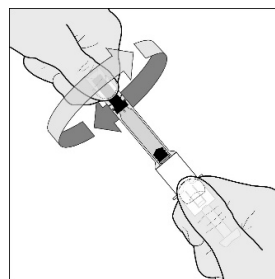
### 4. Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu.

**5. Noņemiet adatas aizsargu**, vispirms to pagriežot (**B1 attēls**) un pēc tam taisnā virzienā velkot projām no šļirces korpusa (**B2 attēls**).

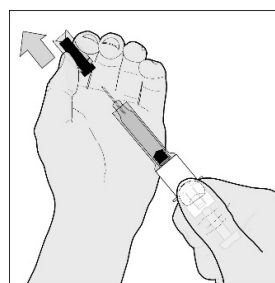
**Izmetiet adatas aizsargu.**

#### Svarīga piezīme

- Pirms injekcijas **nepieskarieties adatai** un neļaujiet tai saskarties ar kādu virsmu.
- Ir normāli, ja šļircē ir mazs gaisa burbulis. **Nemēģiniet izvadīt šo gaisa burbuli pirms injekcijas veikšanas**, lai nezaudētu zāles.

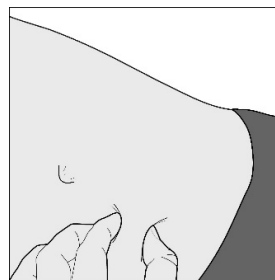


B1 attēls



B2 attēls

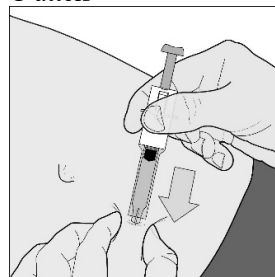
**6. Uzmanīgi satveriet notīrīto ādas laukumu, veidojot kroku.** Visas injekcijas laikā turiet kroku ar īkšķi un rādītājpirkstu (**C attēls**).



C attēls

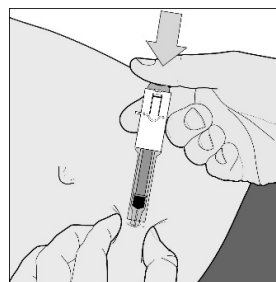
### 7. Stingri turiet šļirci aiz pirkstu balsta.

Ieduriet adatu perpendikulāri visā garumā ādas krokā taisnā leņķī (**D attēls**).



D attēls

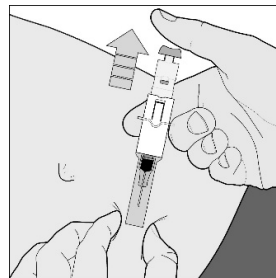
**8. Injicējiet VISU šļirces saturu, nospiežot virzuli līdz galam. (E attēls)**



E attēls

#### **Šļirce ar automātisko sistēmu**

**9. Atlaidiet virzuli, un adata automātiski iznāks no ādas un tiks ievilkta drošības uzdevā, kur tā tiks neatgriezeniski ieslēgta (F attēls).**



F attēls

#### **Šļirce ar manuālo sistēmu**

**9. Pēc injekcijas turiet šļirci vienā rokā, satverot drošības uzdevu; ar otru roku saņemiet pirkstu balstu un stingri pavelciet atpakaļ. Tas atbrīvo uzdevu. Velciet uzdevu pāri šļirces korpusam, līdz tā fiksējas, nosedzot adatu. Tas parādīts 3. attēlā šīs pamācības sākumā.**

**Neizmetiet izlietoto šļirci saimniecības atkritumos. Izmetiet to, kā Jums teicis ārsts vai farmaceits.**