

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Venozās trombembolijas profilakse pacientiem, 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 pacientiem, 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 (skat. apakšpunktu 5.1).

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

### 4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

Sākumdeva 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, VT risks saglabājas ilgāk nekā 9 dienas pēc operācijas. Šiem pacientiem jāapsver ilgstoša profilakse ar fondaparīnuksu līdz papildus 24 dienām (skatīt apakšpunktu 5.1).

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

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

### Īpašas pacientu grupas

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 apakšpunktu 4.4).

*Nieru mazspēja* - Fondaparīnusu nedrīkst lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $20 - 50$  ml/min, devu jāsamazina līdz  $1,5$  mg reizi dienā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Devu nav jāsamazina pacientiem ar viegliem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $> 50$  ml/min).

*Aknu mazspēja* - Deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparīnuss jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

### Lietošanas veids

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.

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

## **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 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**

Fondaparīnuss paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Nelietot intramuskulāri.

### *Asiņošana*

Fondaparīnuss jālieto uzmanīgi pacientiem, kam ir palielināts asiņošanas risks, piemēram, tiem, kam ir iedzimti vai iegūti asiņošanas traucējumi (piemēram, trombocītu skaits  $< 50\,000/\text{mm}^3$ ), 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.

Zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar fondaparīnusu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmassas 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.

### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku operāciju, lietojot vienlaikus fondaparīnusu 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 apakšpunktu 5.2). Fondaparinuksu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Maza ķermeņa masa*

Pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 50 kg, ir palielināts asiņošanas risks. Fondaparinuksa eliminācija mazinās līdz ar ķermeņa masu. Fondaparinuksu šiem pacientiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Nieru mazspēja*

Zināms, ka fondaparinukss tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, ir palielināts asiņošanas un VTE risks, un viņi jāārstē uzmanīgi (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 5.2). Pieejams maz klīnisko datu par pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min.

#### *Smaga aknu mazspēja*

Fondaparinuksa deva nav jāpielāgo. Tomēr fondaparinuksa lietošana jāapsver uzmanīgi, jo pacientiem ar smagu aknu mazspēju ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparinukss nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Fondaparinuksa efektivitāte un drošība nav formāli pētīta pacientiem ar 2. tipa HIT.

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

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

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 Grūtniecība un zīdīšana**

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.

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.

#### 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

Fondaparīnukša 2,5 mg drošību vērtēja 3595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti 9 dienas, 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļu ilgās profilakses, 1407 pacientiem, kam tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām, un 425 medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti 14 dienas.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ziņojuši kā par iespējami saistītām ar fondaparīnukša lietošanu, norādītas atbilstoši sastopamības biežumam (ļoti bieži:  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\,000$  līdz  $\leq 1/1000$ ; ļoti reti:  $\leq 1/10\,000$ ) un orgānu sistēmai, kā pirmās minot nopietnākās nevēlamās blakusparādības; šīs nevēlamās blakusparādības jāvērtē ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā.

| Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA                        | Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un/ vai operāciju vēdera dobumā                                                                                                                               | Nevēlamās blakusparādības medikamentozi ārstētiem pacientiem                                                   |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un parazītozes</i>                           | <i>Reti</i> : pēcoperācijas brūces infekcija                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>            | <i>Bieži</i> : pēcoperācijas asiņošana, anēmija<br><i>Retāk</i> : asiņošana (deguna asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kļepus ar asinīm, hematūrija, hematoma), trombocitopēnija, purpura, trombocitēmija, izmainīti trombocīti, koagulācijas traucējumi | <i>Bieži</i> : asiņošana (hematoma, hematūrija, kļepus ar asinīm, smaganu asiņošana)<br><i>Retāk</i> : anēmija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                          | <i>Reti</i> : alerģiskas reakcijas                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                |
| <i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>                 | <i>Reti</i> : hipokaliēmija                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           | <i>Reti</i> : nemiers, miegainība, vertigo, reibonis, galvassāpes, apmulsums                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                       | <i>Reti</i> : hipotensija                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| <i>Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības</i>      | <i>Reti</i> : dispnoja, kļepus                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Retāk</i> : dispnoja                                                                                        |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       | <i>Retāk</i> : slikta dūša, vemšana<br><i>Reti</i> : sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                                                                                                                 |                                                                                                                |
| <i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi</i>                    | <i>Retāk</i> : aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, aknu funkcijas traucējumi<br><i>Reti</i> : bilirubinēmija                                                                                                                                                   |                                                                                                                |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       | <i>Retāk</i> : izsitumi, nieze                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Retāk</i> : izsitumi, nieze                                                                                 |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | <i>Retāk</i> : tūska, perifēra tūska, drudzis, izdalījumi no brūces<br><i>Reti</i> : sāpes krūtīs, nogurums, karstuma viļņi, sāpes kājās, dzimumorgānu tūska, pietvīkums, sinkope                                                                              | <i>Retāk</i> : sāpes krūtīs                                                                                    |



Pētījumos, veicot salīdzināšanu ar 40 mg enoksaparīnu, ko reizi dienā sāka lietot 12 stundas pirms operācijas, masīvu asiņošanu novēroja 2,8% ar ieteicamo fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksa reizi dienā 7 +/- 1 dienas pēc operācijas gūžas kaula lūzuma dēļ. Šī perioda beigās 656 pacienti pēc nejaušības principa saņēma 2,5 mg fondaparīnuksa reizi dienā vai placebo vēl papildus 21 +/- 2 dienas. Fondaparīnukss nozīmīgi mazināja VT kopējo sastopamību, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 3 pacienti (1,4%) pret 77 pacientiem (35%)]. Vairums (70/80) no reģistrētiem VT gadījumiem bija venogrāfiski atklāta bezsimptomu DzVT. Fondaparīnukss nozīmīgi mazināja arī simptomātisku VT (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 fondaparīnuksa 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 tiek veiktas vēža operācijas vēdera dobumā**

Dubultklā klīniskajā pētījumā 2927 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu fondaparīnuksu 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 (VT) biežums terapijā ar fondaparīnuksu bija 4,6% (47/1027), salīdzinot ar 6,1% (62/1021) terapijā ar dalteparīnu: priekšrocību īpatsvara samazinājums [95%CI] = -25.8% [-49.7%, 9.5%]. Atšķirību starp terapijas grupām attiecībā uz kopējo VT 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 fondaparīnuksu, un 5 pacientiem (0,3%), kuri saņēma dalteparīnu. Pacientu apakšgrupā, kuriem tika veiktas vēža operācijas, (69% no pacientu populācijas), VT biežums pacientiem, kuri saņēma fondaparīnuksu, bija 4,7%, salīdzinot ar 7,7% pacientiem, kuri saņēma dalteparīnu.

Smaga asiņošana tika novērota 3,4% pacientu, kuri saņēma fondaparīnuksu, 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 fondaparīnuksa reizi dienā vai placebo 6 – 14 dienas. Šajā pētījumā bija iekļauti akūti slimi medikamentozi ārstēti pacienti ≥ 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. Fondaparīnukss nozīmīgi samazināja kopējo VT biežumu, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 18 pacienti (5,6%) pret 34 pacientiem (10,5%)]. Lielākajā daļā gadījumu traucējumi bija asimptomātiska distāla DzVT. Fondaparīnukss 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.

## 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%). Pacientiem ar gūžas kaula lūzumu lielāka vecuma dēļ fondaparinuksa līdzsvara koncentrācija plazmā ir šāda:  $C_{\max}$  (mg/l) – 0,50 (32%),  $C_{\min}$  (mg/l) – 0,19 (58%).

### *Izkliede*

Fondaparinuksa izklijes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparinukss 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). Fondaparinukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

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

### *Metabolisms*

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

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

### *Ekskrēcija/eliminācija*

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

### Īpašas pacientu grupas

*Bērni* - Fondaparinukss nav pētīts šai pacientu grupai.

*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, 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* - Fondaparīnukša farmakokinētika nav pētīta aknu mazspējas gadījumā.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, 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**

Nātrijs hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrijs hidroksīds

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citiem produktiem.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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.

Quixidar ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm ar dzeltenu automātisku drošības sistēmu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

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.

Quixidar pilnšīrces adatas aizsargsistēma ir veidota ar automātisku drošības sistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotais preparāts vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

EU/1/02/207/005-008

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

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

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.emea.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Quixidar 2,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce (0,5 ml) satur 2,5 mg nātrija fondaparīnuksa (fondaparīnuksa sodium).

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Venozās trombembolijas profilakse pacientiem, 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 pacientiem, 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 (skat. apakšpunktu 5.1).

Venozās trombembolijas profilakse terapeitiski ārstētiem pacientiem, kam ir augsts VT 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 pacientiem, kuriem nav indicēta neatliekama (<120 min.) invazīva terapija (perkutāna koronāra iejaukšanās - PKI) (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

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

### 4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

Sākumdeva 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, VT risks saglabājas ilgāk nekā 9 dienas pēc operācijas. Šiem pacientiem jāapsver ilgstoša profilakse ar fondaparīnuksu līdz papildus 24 dienām (skatīt apakšpunktu 5.1).

*Terapeitiski 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. Terapeitiski ārstētiem pacientiem klīniski pētīts ārstēšanas ilgums 6 – 14 dienas (skatīt apakšpunktu 5.1).

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

Ieteicamā fondaparīnukša 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 vietējai praksei, ievērojot pacienta potenciālo asiņošanas risku, tai skaitā laiku kopš pēdējās fondaparīnukša devas (skatīt apakšpunktu 4.4). Laiku, kad pēc katetra izņemšanas tiek atsākta subkutāna fondaparīnukša ievadīšana, nosaka, balstoties uz klīnisko vērtējumu. Galvenajā NS/MIBSTP klīniskajā pētījumā terapija ar fondaparīnukšu tika atsākta ne agrāk par 2 stundām pēc katetra izņemšanas.

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

Ieteicamā fondaparīnukša deva ir 2,5 mg vienu reizi dienā. Pirmā fondaparīnukša 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 vietējai praksei, ievērojot pacienta potenciālo asiņošanas risku, tai skaitā laiku kopš pēdējās fondaparīnukša devas (skatīt apakšpunktu 4.4). Laiku, kad pēc katetra izņemšanas tiek atsākta subkutāna fondaparīnukša ievadīšana, nosaka, balstoties uz klīnisko vērtējumu. Galvenajā MISTP klīniskajā pētījumā terapija ar fondaparīnukšu tika atsākta ne agrāk par 3 stundām pēc katetra izņemšanas.

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

### Īpašas pacientu grupas

#### *VT profilakse pēc ķirurģiskas operācijas*

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 apakšpunktu 4.4).

#### *Nieru mazspēja*

- *VTE profilakse* – Fondaparīnukšu nedrīkst lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $20 - 50$  ml/min, devu jāsamazina līdz 1,5 mg reizi dienā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Devu nav jāsamazina pacientiem ar viegļiem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $> 50$  ml/min).
- *NS/MIBSTP un MISTP terapija* – fondaparīnukšu nedrīkst lietot pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $< 20$  ml/min (skatīt apakšpunktu 4.3). Devas mazināšana pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir  $> 20$  ml/min, nav nepieciešama.

*Aknu mazspēja* - Deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparīnukss jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

#### Lietošanas veids

- *Subkutāna ievadīšana*  
Fondaparinuksu 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 minimais. 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 minimais, infūzija jāveic 1 - 2 minūšu laikā.

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

#### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 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 nesēn 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 apakšpunktā 4.5 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).

##### *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, fondaparīnukša kā vienīgā antikoagulanta lietošana PKI laikā nav ieteicama, tādēļ jālieto NFH atbilstoši vietējai praksei (skatīt apakšpunktu 4.2).

Ir maz datu par NFH lietošanu neprimāras PKI laikā pacientiem, kas ārstēti ar fondaparīnukšu (skatīt apakšpunktu 5.1). Pacientiem, kam neprimāra PKI tika veikta 6-24 stundas pēc pēdējās fondaparīnukša devas, vidējā NFH deva bija 8000 SV un nopietnas asiņošanas biežums bija 2% (2/98). Pacientiem, kam neprimāra PKI tika veikta < 6 stundas pēc pēdējās fondaparīnukša devas, vidējā NFH deva bija 5000 SV un nopietnas asiņošanas biežums – 4,1% (2/49).

Klīniskos pētījumos konstatēts zems, taču palielināts vadošā katetra trombozes risks pacientiem, kas koagulācijas nomākšanai PKI laikā saņēma fondaparīnukšu, salīdzinot ar kontroles līdzekli. Sastopamības biežums neprimāras PKI gadījumā NS/MIBSTP slimniekiem bija 1,0% pret 0,3% (fondaparīnukss pret enoksaparīnu) un primāras PKI gadījumā MISTP slimniekiem 1,2% pret 0% (fondaparīnukss pret kontroles līdzekli).

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku operāciju, lietojot vienlaikus fondaparīnukšu 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 fondaparīnukša iedarbība (skatīt apakšpunktu 5.2). Fondaparīnukšu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Maza ķermeņa masa*

Pacientiem, kam ķermeņa masa ir < 50 kg, ir palielināts asiņošanas risks. Fondaparīnukša eliminācija mazinās līdz ar ķermeņa masu. Fondaparīnukšu šiem pacientiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Nieru mazspēja*

- *VTE profilakse* - Zināms, ka fondaparīnukss tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, ir palielināts asiņošanas un VTE risks, un viņi jāārstē uzmanīgi (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 5.2). 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 fondaparīnukša 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 apakšpunktus 4.2 un 4.3).

#### *Smaga aknu mazspēja*

Fondaparīnukša deva nav jāpielāgo. Tomēr fondaparīnukša lietošana jāapsver uzmanīgi, jo pacientiem ar smagu aknu mazspēju ir palielināts asiņošanas risks asinsreces faktoru deficīta dēļ (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparīnukss nesaistās ar trombocītu 4. faktoru un tam nepiemīt krusteniska reakcija ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Fondaparīnukša efektivitāte un drošība nav formāli pētīta pacientiem ar 2. tipa HIT.

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

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

Perorālie antikoagulantu (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 Grūtniecība un zīdīšana

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 galējas nepieciešamības gadījumā.

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.

#### 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

Fondaparinuksa 2,5 mg drošību vērtēja:

- 3595 pacientiem, kam veica lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un kas tika ārstēti 9 dienas
- 327 pacientiem, kam veica operāciju gūžas kaula lūzuma dēļ un kas tika ārstēti 3 nedēļas pēc sākotnējās 1 nedēļu ilgās profilakses
- 1407 pacientiem, kuriem tika veiktas operācijas vēdera dobumā un kas tika ārstēti līdz 9 dienām
- 425 medikamentozī ārstētiem pacientiem, kam ir trombembolisku komplikāciju risks un kas tika ārstēti 14 dienas
- 10 057 pacientiem, kam tiek veikta NS vai MIBSTP AKS terapija
- 6 036 pacientiem, kam tiek veikta MISTP AKS terapija.

Lietojot VT profilaksei, nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ziņojuši kā par iespējami saistītām ar fondaparinuksa lietošanu, norādītas atbilstoši sastopamības biežumam (ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $\leq 1/1000$ ; ļoti reti:  $\leq 1/10\ 000$ ) un orgānu sistēmai, kā pirmās minot nopietnākās nevēlamās blakusparādības; šīs blakusparādības jāvērtē ķirurģiskā un terapeitiskā kontekstā.

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija MedDRA</b>                 | <b>Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kam veic lielu ortopēdisku apakšējo ekstremitāšu operāciju un/ vai operāciju vēdera dobumā</b>                                                                                                                         | <b>Nevēlamās blakusparādības medikamentozī ārstētiem pacientiem</b>                                            |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcijas un parazitozes</i>                           | <i>Reti</i> : pēcoperācijas brūces infekcija                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>            | <i>Bieži</i> : pēcoperācijas asiņošana, anēmija<br><i>Retāk</i> : asiņošana (deguna asiņošana, kuņģa- zarnu trakta asiņošana, klepus ar asinīm, hematūrija, hematoma), trombocitopēnija, purpura, trombocitēmija, izmainīti trombocīti, koagulācijas traucējumi | <i>Bieži</i> : asiņošana (hematoma, hematūrija, klepus ar asinīm, smaganu asiņošana)<br><i>Retāk</i> : anēmija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                          | <i>Reti</i> : alerģiskas reakcijas                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                |
| <i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>                 | <i>Reti</i> : hipokaliēmija                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           | <i>Reti</i> : nemiers, miegainība, vertigo, reibonis, galvassāpes, apmulsums                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>                       | <i>Reti</i> : hipotensija                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                |
| <i>Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības</i>      | <i>Reti</i> : dispnoja, klepus                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Retāk</i> : dispnoja                                                                                        |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       | <i>Retāk</i> : slikta dūša, vemšana<br><i>Reti</i> : sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, aizcietējums, caureja                                                                                                                                                  |                                                                                                                |
| <i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi</i>                    | <i>Retāk</i> : aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, aknu funkcijas traucējumi<br><i>Reti</i> : bilirubinēmija                                                                                                                                                    |                                                                                                                |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       | <i>Retāk</i> : izsitumi, nieze                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Retāk</i> : izsitumi, nieze                                                                                 |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | <i>Retāk</i> : tūska, perifēra tūska, drudzis, izdalījumi no brūces<br><i>Reti</i> : sāpes krūtīs, nogurums, karstuma viļņi, sāpes kājās, dzimumorgānu tūska, pietvīkums, sinkope                                                                               | <i>Retāk</i> : sāpes krūtīs                                                                                    |

Citos pētījumos vai lietojot zāles pēc reģistrācijas, retos gadījumos ziņots par intrakraniālu/intracerebrālu un retroperitoneālu asiņošanu.

AKS programmā ziņotais nevēlamo blakusparādību profils atbilst blakusparādībām, kas konstatētas VT profilakses laikā.

Asiņošana bija biežāk ziņotā nevēlamā 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% (enoksaparin), 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 nevēlamās blakusparādības (ziņotas vismaz 1% dalībnieku, kas saņēma fondaparinukssu) bija galvassāpes, sāpes krūtīs un priekškambaru mirgošana.

III fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar MISTP, biežāk ziņotās, ar asiņošanu nesaistītās nevēlamās blakusparādības (ziņotas vismaz 1% dalībnieku, kas saņēma fondaparinukssu) bija



priekškambaru mirgošana, pireksija, sāpes krūtīs, galvassāpes, ventrikulāra tahikardija, vemšana un hipotensija.

#### **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 normalised ratio) plazmā, kā arī asinsreces laiku un fibrinolītisko aktivitāti.

Fondaparīnukss nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju.

### Klīniskie pētījumi

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

Fondaparīnusa klīniskā programma bija plānota, lai pierādītu fondaparīnusa efektivitāti venozās trombembolijas (VT) 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 fondaparīnusa 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%) VT 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 VT, 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 VT kopējo sastopamību, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 3 pacienti (1,4%) pret 77 pacientiem (35%)]. Vairums (70/80) no reģistrētiem VT gadījumiem bija venogrāfiski atklāta bezsimptomu DzVT. Fondaparīnuss nozīmīgi mazināja arī simptomātisku VT (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 tiek veiktas vēža operācijas vēdera dobumā**

Dubultklā 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 (VT) biežums terapijā ar fondaparīnusu bija 4,6% (47/1027), salīdzinot ar 6,1% (62/1021) terapijā ar dalteparīnu: priekšrocību īpatsvara samazinājums [95%CI] = -25.8% [-49.7%, 9.5%]. Atšķirību starp terapijas grupām attiecībā uz kopējo VT skaitu, kura nebija statistiski nozīmīga, galvenokārt noteica asimptomātiskas distālās 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), VT 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 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. Fondaparīns nozīmīgi samazināja kopējo VT biežumu, salīdzinot ar placebo [attiecīgi 18 pacienti (5,6%) pret 34 pacientiem (10,5%)]. Lielākajā daļā gadījumu traucējumi bija asimptomātiska distāla DzVT. Fondaparīns 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 medicīnisko standartterapiju, un 34% pacientu tika veikta PKI, bet 9% – KAS. 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 (risks attiecība 1,01, 95% TI, 0,90;1,13, vienpusējā nepārākuma p vērtība = 0,003).

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

9. dienā masīvas asiņošanas biežums fondaparīna 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 fondaparīnu 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 fondaparīna un enoksaparīna grupā bija attiecīgi 2,2% un 5,0% (risks attiecība 0,43, 95% TI, 0,33;0,57).

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

OASIS 6 bija dubultmaskēts, randomizēts pētījums, kurā fondaparīna drošība 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 fondaparīnukša 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% fondaparīnukša grupā (riskā attiecība 0,86, 95% TI, 0,77;0,96,  $p = 0,008$ ). Iepriekšnoteiktā slānī, salīdzinot fondaparīnukšu 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% (riskā attiecība 0,80, 95% TI, 0,69;0,93,  $p = 0,003$ ). Iepriekšnoteiktā slānī, salīdzinot fondaparīnukšu 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%)), fondaparīnukša un NFH ietekme uz nāves/at-MI biežumu līdz 30. dienai nebija statistiski atšķirīga- attiecīgi 8,3% pret 8,7% (riskā 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% fondaparīnukša grupā (riskā 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% fondaparīnukša grupā (riskā 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 fondaparīnukša grupā, saglabājās līdz uzraudzības beigām 180. dienā.

Pacientiem, kas tika revaskularizēti ar trombolītisku līdzekli, fondaparīnukss 30. dienā nozīmīgi mazināja nāves/at-MI biežumu- no 13,6% kontroles grupā līdz 10,9% (riskā 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% fondaparīnukša grupā (riskā 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% fondaparīnukša grupā pret 4,8% kontroles grupā; riskā attiecība 1,26, 95% TI, 0,96; 1,66)].

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

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).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### *Uzsūkšanās*

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparīnukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparīnukša injekcijas jauniem veselīgiem 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 fondaparīnukša 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 lielākā 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.

#### *Metabolisms*

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.

#### *Ekskrēcija/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

**Bērni** - Fondaparīnukss nav pētīts 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 veseliem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veseliem 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* - Fondaparinuksa farmakokinētika nav pētīta aknu mazspējas gadījumā.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, 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**

Nātrijs hlorīds  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe  
Nātrijs hidroksīds

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citiem produktiem.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

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

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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.

Quixidar ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm ar zilu automātisku drošības sistēmu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

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% nātrijs 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.

Quixidar pilnšļirces adatas aizsargsistēma ir veidota ar automātisku drošības sistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotais preparāts vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

EU/1/02/207/001-004

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

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

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Quixidar 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): Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 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, izņemot hemodinamiski nestabiliem pacientiem vai pacientiem, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

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 apakšpunktu 4.4).

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

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 apakšpunktu 4.4).

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

*Aknu mazspēja* - Deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparīnusu jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).



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

#### Lietošanas veids

Fondaparinuksu 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 apakšpunktā 6.6.

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 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 fondaparinuksu 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 fondaparinuksu. 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 apakšpunktā 4.5 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 fondaparinuksu 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 apakšpunktu 5.2). 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%. Fondaparinuksu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

### *Maza ķermeņa masa*

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

### *Nieru mazspēja*

Pavājinoties nieru darbībai, palielinās asiņošanas risks. Zināms, ka fondaparinukss 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% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) un 14,5% (8/55). Atbilstoša 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).

Fondaparinukss 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 apakšpunktus 4.2, 4.3 un 5.2).

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

### *Smaga aknu mazspēja*

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

### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparinukss nesaistās ar 4. trombocītu faktoru un tam nepiemīt krusteniska reaktivitāte ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Fondaparinuksa efektivitāte un drošība pacientiem ar 2. tipa HIT nav formāli pētīta.

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

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

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

Trombocītu inhibitoriem (acetilsalicilskābei), NPL (piroksikāmam) un digoksīnam nekonstatēja mijiedarbība ar fondaparinuksa 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 Grūtniecība un zīdīšana**

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.

Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā

cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparīnu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

#### 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

Fondaparīnusa drošība vērtēta 2517 pacientiem, kas ārstēti venozas trombembolijas dēļ un kas ar fondaparīnu ārstēti vidēji 7 dienas. Biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija asiņošanas komplikācijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ziņojuši kā par iespējami saistītām ar fondaparīnusa lietošanu, norādītas atbilstoši sastopamības biežumam (ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\,000$  līdz  $\leq 1/1000$ ; ļoti reti:  $\leq 1/10\,000$ ) un orgānu sistēmai, kā pirmās minot nopietnākās nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēma pēc MedDRA klasifikācijas                   | Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kam ārstēta VTE <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>            | <i>Bieži:</i> asiņošana (kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hematūrija, hematoma, deguna asiņošana, klepus ar asinīm, dzemdes un vagināla asiņošana, hemartroze, acu asiņošana, purpura, zilumi)<br><i>Retāk:</i> anēmija, trombocitopēnija<br><i>Reti:</i> cita veida asiņošana (aknu, retroperitoneāla, intrakraniāla/intracerebrāla), trombocitēmija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                          | <i>Reti:</i> alerģiska reakcija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>                 | <i>Reti:</i> ne-olbaltumu slāpekļa (Nos) <sup>2</sup> daudzuma palielināšanās                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           | <i>Retāk:</i> galvassāpes<br><i>Reti:</i> reibonis                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       | <i>Retāk:</i> slikta dūša, vemšana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi</i>                    | <i>Retāk:</i> aknu funkcijas traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       | <i>Reti:</i> eritematozi izsitumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | <i>Retāk:</i> sāpes, tūska,<br><i>Reti:</i> reakcija injekcijas vietā                                                                                                                                                                                                                                                                              |

(1) atsevišķas blakusparādības nav norādītas, izņemot gadījumus, kad tās ir medicīniski nozīmīgas.

(2) Nos nozīmē ne-olbaltumu slāpekli, piemēram, urīnvielu, urīnskābi, aminoskābes u.c.

## 4.9 Pārdozēšana

Lietojot lielāku fondaparīnuksa devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Fondaparīnuksam 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

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

Lietojot ārstēšanai izmantotās devas, fondaparīnuks 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. Lietojot lielākas devas, iespējamas mērenas aPTL pārmaiņas. Lietojot 10 mg devu mijiedarbības pētījumos, fondaparīnuks nozīmīgi neietekmēja varfarīna antikoagulanta aktivitāti (INR).

Fondaparīnuksam nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju.

#### Klīniskie pētījumi

Fondaparīnuksa klīniskā programma venozas trombembolijas ārstēšanā bija plānota, lai pierādītu fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksu nav sliktāka par enoksaparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,9% un 4,1%).

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

### *Plaušu embolijas ārstēšana*

Randomizēts, atklāts klīniskais pētījums tika veikts pacientiem ar akūtu simptomātisku 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 atlasses fāzē, bet pacienti, kas ilgāk nekā 24 stundas bija ārstēti ar antikoagulanta terapeitisku devu vai kam bija nekontrolēta hipertensija, tika izslēgti no pētījuma. Fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksu nav sliktāka par nefrakcionāta heparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,8% un 5,0%).

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

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

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

### *Uzsūkšanās*

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparīnuks uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparīnuksa injekcijas jauniem veselīgiem 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 fondaparīnuksa 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%) fondaparīnuksa farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksu 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 farmakokinētiskās raksturlielumu aprēķini ar fondaparīnuksu ārstētiem VTE pacientiem, kas saņem ieteikto fondaparīnuksa 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*

Fondaparīnuksa izklijes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnuks 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). Fondaparinukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

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

#### *Metabolisms*

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

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

#### *Ekskrēcija/eliminācija*

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

#### Īpašas pacientu grupas

*Bērni* - Fondaparinukss nav pētīts šai pacientu grupai.

*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 veseliem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veseliem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

*Aknu mazspēja* - Fondaparinuksa farmakokinētika nav pētīta aknu mazspējas gadījumā.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu risku, bet nesniedza atbilstošu dokumentāciju par drošības 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 ar citiem produktiem.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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.

Quixidar 5 mg/0,4 ml ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm ar oranžu automātisku drošības sistēmu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

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.

Quixidar pilnšļirces ir veidota ar automātisku adatas aizsargsistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotais preparāts vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

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

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

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 21. marts

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.emea.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Quixidar 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): Satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā un tādējādi būtībā nesatur nātriju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 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, izņemot hemodinamiski nestabiliem pacientiem vai pacientiem, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

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 fondaparīnukss jālieto uzmanīgi, jo līdz ar vecumu pavājinās nieru darbība (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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 apakšpunktu 4.4).

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

*Aknu mazspēja* - Deva nav jāpielāgo. Pacienti ar smagu aknu mazspēju fondaparinuksu jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

#### Lietošanas veids

Fondaparinuksu 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 rādītārpirkstu; ādas kroka jātur visu injekcijas laiku.

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

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 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 fondaparinuksu 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 fondaparinuksu. Šīs zāles ir dezirudīns, fibrinolītiskie līdzekļi, GP IIb/IIIa receptoru antagonisti, heparīns, heparinoīdi vai zemas molekulārmassas heparīns (ZMMH). VTE ārstēšanas laikā vienlaicīgi jāveic terapija ar K vitamīna antagonistu atbilstoši apakšpunktā 4.5 sniegtai informācijai. Citas prettrombocītu zāles (acetilsalicilskābe, dipiridamols, sulfīnpirazons, tiklopidīns vai klopīdogrels) un NPL jālieto uzmanīgi. Ja ir svarīgi lietot zāles vienlaikus, jāveic stingra kontrole.

#### *Spinālā/epidurālā anestēzija*

Pacienti, kas saņem fondaparinuksu 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 apakšpunktu 5.2). 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%. Fondaparinuksu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

#### *Maza ķermeņa masa*

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

#### *Nieru mazspēja*

Pavājinoties nieru darbībai, palielinās asiņošanas risks. Zināms, ka fondaparinukss 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% (34/1132), 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).

Fondaparinukss 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 apakšpunktus 4.2, 4.3 un 5.2).

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

#### *Smaga aknu mazspēja*

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

#### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparinukss nesaistās ar 4. trombocītu faktoru un tam nepiemīt krusteniska reaktivitāte ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Fondaparinuksa efektivitāte un drošība pacientiem ar 2. tipa HIT nav formāli pētīta.

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

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

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

Trombocītu inhibitoriem (acetilsalicilskābei), NPL (piroksikāmam) un digoksīnam nekonstatēja mijiedarbību ar fondaparinuksa 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 Grūtniecība un zīdīšana**

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 galējās nepieciešamības gadījumā.

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.

#### 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

Fondaparinuksa drošība vērtēta 2517 pacientiem, kas ārstēti venozas trombembolijas dēļ un kas ar fondaparinuksu ārstēti vidēji 7 dienas. Biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija asiņošanas komplikācijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ziņojuši kā par iespējami saistītām ar fondaparinuksa lietošanu, norādītas atbilstoši sastopamības biežumam (ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $\leq 1/1000$ ; ļoti reti:  $\leq 1/10\ 000$ ) un orgānu sistēmai, kā pirmās minot nopietnākās nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēma pēc MedDRA klasifikācijas                   | Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kam ārstēta VTE <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi</i>            | <i>Bieži:</i> asiņošana (kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hematūrija, hematoma, deguna asiņošana, klepus ar asinīm, dzemdes un vagināla asiņošana, hemartroze, acu asiņošana, purpura, zilumi)<br><i>Retāk:</i> anēmija, trombocitopēnija<br><i>Reti:</i> cita veida asiņošana (aknu, retroperitoneāla, intrakraniāla/intracerebrāla), trombocitēmija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                          | <i>Reti:</i> alergiska reakcija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>                 | <i>Reti:</i> ne-olbaltumu slāpekļa (Nos) <sup>2</sup> daudzuma palielināšanās                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           | <i>Retāk:</i> galvassāpes<br><i>Reti:</i> reibonis                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       | <i>Retāk:</i> slikta dūša, vemšana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi</i>                    | <i>Retāk:</i> aknu funkcijas traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       | <i>Reti:</i> eritematozi izsitumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | <i>Retāk:</i> sāpes, tūska,<br><i>Reti:</i> reakcija injekcijas vietā                                                                                                                                                                                                                                                                              |

(1) atsevišķas blakusparādības nav norādītas, izņemot gadījumus, kad tās ir medicīniski nozīmīgas.

(2) Nos nozīmē ne-olbaltumu slāpekli, piemēram, urīnvielu, urīnskābi, aminoskābes u.c.

## 4.9 Pārdozēšana

Lietojot lielāku fondaparīnuksa devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Fondaparīnuksam 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

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

Lietojot ārstēšanai izmantotās devas, fondaparīnuks 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. Lietojot lielākas devas, iespējamas mērenas aPTL pārmaiņas. Lietojot 10 mg devu mijiedarbības pētījumos, fondaparīnuks nozīmīgi neietekmēja varfarīna antikoagulanta aktivitāti (INR).

Fondaparīnuksam nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju.

#### Klīniskie pētījumi

Fondaparīnuksa klīniskā programma venozas trombembolijas ārstēšanā bija plānota, lai pierādītu fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksu nav sliktāka par enoksaparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,9% un 4,1%).

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

### *Plaušu embolijas ārstēšana*

Randomizēts, atklāts klīniskais pētījums tika veikts pacientiem ar akūtosimptomātisku 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 atlasses fāzē, bet pacienti, kas ilgāk nekā 24 stundas bija ārstēti ar antikoagulanta terapeitisku devu vai kam bija nekontrolēta hipertensija, tika izslēgti no pētījuma. Fondaparīnuksu 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 apstiprinātās simptomātiskas recidivējošas ne-letālas VTE un letālas VTE, par ko ziņots līdz 97. dienai. Pierādīja, ka ārstēšana ar fondaparīnuksu nav sliktāka par nefrakcionāta heparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,8% un 5,0%).

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

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

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

### *Uzsūkšanās*

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparīnukss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparīnukša injekcijas jauniem veselīgiem 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 fondaparīnukša 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%) 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%).

Veicot DzVT un PE ārstēšanu, pacientiem, kas saņem fondaparīnuksu 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 farmakokinētiskās raksturlielumu aprēķini ar fondaparīnuksu 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 izklijes 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). Fondaparinukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

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

#### *Metabolisms*

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

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

#### *Ekskrēcija/eliminācija*

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

#### Īpašas pacientu grupas

*Bērni* - Fondaparinukss nav pētīts šai pacientu grupai.

*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 veseliem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veseliem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

*Aknu mazspēja* - Fondaparinuksa farmakokinētika nav pētīta aknu mazspējas gadījumā.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu risku, bet nesniedza atbilstošu dokumentāciju par drošības 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 ar citiem produktiem.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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.

Quixidar 7,5 mg/0,6 ml ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm ar fuksīna automātisku drošības sistēmu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

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.

Quixidar pilnšļirces ir veidota ar automātisku adatas aizsargsistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotais preparāts vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija



## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

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

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

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 21. marts

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.emea.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 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, izņemot hemodinamiski nestabiliem pacientiem vai pacientiem, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

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 apakšpunktu 4.4).

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

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 apakšpunktu 4.4).

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

*Aknu mazspēja* - Deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagu aknu mazspēju fondaparīnukss jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

#### Lietošanas veids

Fondaparinuksu 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 apakšpunktā 6.6.

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 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 fondaparinuksu 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 fondaparinuksu. 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 apakšpunktā 4.5 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 fondaparinuksu 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 apakšpunktu 5.2). 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%. Fondaparinuksu gados veciem cilvēkiem jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

### *Maza ķermeņa masa*

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

### *Nieru mazspēja*

Pavājinoties nieru darbībai, palielinās asiņošanas risks. Zināms, ka fondaparinukss 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% (34/1132), 4,4% (32/733), 6,6% (21/318) un 14,5% (8/55). Atbilstoša 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).

Fondaparinukss 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 apakšpunktus 4.2, 4.3 un 5.2).

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

### *Smaga aknu mazspēja*

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

### *Pacienti ar heparīna inducētu trombocitopēniju*

Fondaparinukss nesaistās ar 4. trombocītu faktoru un tam nepiemīt krusteniska reaktivitāte ar serumu, kas iegūts no pacientiem ar 2. tipa heparīna inducētu trombocitopēniju (HIT). Fondaparinuksa efektivitāte un drošība pacientiem ar 2. tipa HIT nav formāli pētīta.

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

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

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

Trombocītu inhibitoriem (acetilsalicilskābei), NPL (piroksikāmam) un digoksīnam nekonstatēja mijiedarbību ar fondaparinukša 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 Grūtniecība un zīdīšana**

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. Fondaparinukšu grūtniecēm drīkst ordinēt tikai galējas nepieciešamības gadījumā.

Fondaparinukss izdalās pienā žurkām, bet nav zināms, vai fondaparinukss izdalās mātes pienā

cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar fondaparīnu nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Tomēr uzsūkšanās pēc iekšķīgas ieņemšanas bērniem nav raksturīga.

#### 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

Fondaparīnusa drošība vērtēta 2517 pacientiem, kas ārstēti venozas trombembolijas dēļ un kas ar fondaparīnu ārstēti vidēji 7 dienas. Biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija asiņošanas komplikācijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ziņojuši kā par iespējami saistītām ar fondaparīnusa lietošanu, norādītas atbilstoši sastopamības biežumam (ļoti bieži  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $\leq 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\,000$  līdz  $\leq 1/1000$ ; ļoti reti:  $\leq 1/10\,000$ ) un orgānu sistēmai, kā pirmās minot nopietnākās nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēma pēc MedDRA klasifikācijas                   | Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kam ārstēta VTE <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>            | <i>Bieži:</i> asiņošana (kuņģa-zarnu trakta asiņošana, hematūrija, hematoma, deguna asiņošana, klepus ar asinīm, dzemdes un vagināla asiņošana, hemartroze, acu asiņošana, purpura, zilumi)<br><i>Retāk:</i> anēmija, trombocitopēnija<br><i>Reti:</i> cita veida asiņošana (aknu, retroperitoneāla, intrakraniāla/intracerebrāla), trombocitēmija |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                          | <i>Reti:</i> alerģiska reakcija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>                 | <i>Reti:</i> ne-olbaltumu slāpekļa (Nos) <sup>2</sup> daudzuma palielināšanās                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           | <i>Retāk:</i> galvassāpes<br><i>Reti:</i> reibonis                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       | <i>Retāk:</i> slikta dūša, vemšana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi</i>                    | <i>Retāk:</i> aknu funkcijas traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       | <i>Reti:</i> eritematozi izsitumi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | <i>Retāk:</i> sāpes, tūska,<br><i>Reti:</i> reakcija injekcijas vietā                                                                                                                                                                                                                                                                              |

(1) atsevišķas blakusparādības nav norādītas, izņemot gadījumus, kad tās ir medicīniski nozīmīgas.

(2) Nos nozīmē ne-olbaltumu slāpekli, piemēram, urīnvielu, urīnskābi, aminoskābes u.c.

## 4.9 Pārdozēšana

Lietojot lielāku fondaparīnuksa devu nekā ieteikts, var palielināties asiņošanas risks. Fondaparīnuksam 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

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

Lietojot ārstēšanai izmantotās devas, fondaparīnuks 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. Lietojot lielākas devas, iespējamas mērenas aPTL pārmaiņas. Lietojot 10 mg devu mijiedarbības pētījumos, fondaparīnuks nozīmīgi neietekmēja varfarīna antikoagulanta aktivitāti (INR).

Fondaparīnuksam nepiemīt krusteniska reakcija ar serumiem, kas iegūti no pacientiem ar heparīna inducētu trombocitopēniju.

#### Klīniskie pētījumi

Fondaparīnuksa klīniskā programma venozas trombembolijas ārstēšanā bija plānota, lai pierādītu fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksa 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 fondaparīnuksu nav sliktāka par enoksaparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,9% un 4,1%).

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

### *Plaušu embolijas ārstēšana*

Randomizēts, atklāts klīniskais pētījums tika veikts pacientiem ar akūtu simptomātisku 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. Fondaparīnusa 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. 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 fondaparīnusu nav sliktāka par nefrakcionāta heparīna terapiju (VTE biežums attiecīgi 3,8% un 5,0%).

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

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

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

### *Uzsūkšanās*

Pēc subkutānas ievadīšanas fondaparīnuss uzsūcas pilnīgi un ātri (absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 100%). Pēc vienreizējas subkutānas 2,5 mg fondaparīnusa injekcijas jauniem veselīgiem 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 fondaparīnusa 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%) fondaparīnusa farmakokinētisko raksturlielumu vērtība pacientiem, kam veic gūžas locītavas endoprotezēšanas operāciju un kas saņem 2,5 mg fondaparīnusa 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 fondaparīnusa 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 fondaparīnusu 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 farmakokinētiskās raksturlielumu aprēķini ar fondaparīnusu ārstētiem VTE pacientiem, kas saņem ieteikto fondaparīnusa 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*

Fondaparīnusa izklijes tilpums ir ierobežots (7 – 11 litri). *In vitro* fondaparīnuss 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). Fondaparinukss nozīmīgi nesaistās ar citiem plazmas olbaltumiem, tostarp 4. trombocītu faktoru (TF4).

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

#### *Metabolisms*

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

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

#### *Ekskrēcija/eliminācija*

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

#### Īpašas pacientu grupas

*Bērni* - Fondaparinukss nav pētīts šai pacientu grupai.

*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 veseliem aziātiem (japāņiem) veiktos pētījumos nekonstatēja atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veseliem baltās rases pārstāvjiem. Līdzīgi nenovēroja plazmas klīrensa atšķirības starp melnādainiem un baltās rases pacientiem, kam veic ortopēdisku operāciju.

*Aknu mazspēja* - Fondaparinuksa farmakokinētika nav pētīta aknu mazspējas gadījumā.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu risku, bet nesniedza atbilstošu dokumentāciju par drošības 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 ar citiem produktiem.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

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.

Quixidar 10 mg/0,8 ml ir pieejams iepakojumā pa 2, 7, 10 un 20 pilnšļircēm ar violetu automātisku drošības sistēmu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

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.

Quixidar pilnšļirces ir veidota ar automātisku adatas aizsargsistēmu, lai novērstu saduršanās iespēju ar adatu pēc injekcijas.

Neizlietotais preparāts vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI**

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

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

Reģistrācijas datums: 2002. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 21. marts

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.emea.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## **PIELIKUMS II**

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

## A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai farmakovigilances sistēma, kāda tā ir aprakstīta 2006. gada jūnija versijā un atrodama reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī, būtu izveidota un darbotos pirms zāļu izplatīšanas sākšanas, kā arī tās laikā.

Riska vadības plāns

Reģistrācijas īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances darbības, kas sīki aprakstītas Farmakovigilances plānā un par kurām ir panākta vienošanās Riska vadības plāna (RVP) 1.2 versijā, kura atrodama reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī, kā arī visos turpmākajos ar CHMP saskaņotajos RVP atjaunotajos variantos.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām par Riska vadības sistēmām cilvēkiem paredzētām zālēm, RVP atjaunotais variants jāiesniedz vienlaikus ar nākamo Periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (*Periodic Safety Update Report*; PSUR).

Turklāt atjaunots RVP jāiesniedz:

- kad ir saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošuma raksturojumu, Farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc svarīga (farmakovigilances vai riska mazināšanas) pavērsiena punkta sasniegšanas;
- pēc EMEA pieprasījuma.

Zāles vairs nav reģistrētas

### **PIELIKUMS III**

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

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Quixidar 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, sālsskābi, 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

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis /gads}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**



|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĪRCI</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

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

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

s.c.

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

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

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

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

Sērija {numurs}

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

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Quixidar 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

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Subkutānai vai intravenozai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis /gads}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĪRCE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

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

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

s.c./ i.v.

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

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

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

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

Sērija {numurs}

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

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Quixidar 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, sālsskābi, 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

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Ķermeņa masa līdz 50 kg.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis /gads}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

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

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

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

Quixidar 5 mg/0,4 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c.

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

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

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

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

Sērija {numurs}

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

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Quixidar 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, sālsskābi, 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

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Ķermeņa masa 50 –100 kg.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis /gads}



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

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

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

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

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

s.c.

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

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

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

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

Sērija {numurs}

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

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Quixidar 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, sālsskābi, 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

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Ķermeņa masa vairāk nekā 100 kg.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz {mēnesis /gads}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

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

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>PILNŠĪRCE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

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

Quixidar 10 mg/0,8 ml injekcijām  
fondaparinux Na

s.c.

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

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

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

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

Sērija {numurs}

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

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

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

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Quixidar un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Quixidar lietošanas
3. Kā lietot Quixidar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Quixidar
6. Sīkāka informācija

### 1. KAS IR QUIXIDAR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

**Quixidar ir zāles pret trombozi palīdz novērst asins recekļu veidošanos asinsvados** (*pretrombotisks līdzeklis*).

Quixidar sastāvā ir sintētiska sastāvdaļa, ko sauc par nātrija fondaparīnukss. Tas aptur Xa („desmit-A”) asinsreces faktora darbību un tādejādi novērš nevēlamu asins recekļu veidošanos (trombozi) asinsvados.

**Quixidar 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.

### 2. PIRMS QUIXIDAR LIETOŠANAS

**Nelietojiet Quixidar šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (*paaugstināta jutība*) pret nātrija fondaparīnukss vai kādu citu Quixidar 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 Quixidar.

**Īpaša piesardzība, lietojot Quixidar, nepieciešama šādos gadījumos:**

Jūsu ārstam jāzina pirms Jūs sākat lietot Quixidar: • ja Jums ir nekontrolētas asiņošanas (*hemorāģijas*) risks, ieskaitoti:

- kuņģa čūla,
- asiņošanas 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

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

## Citu zāļu lietošana

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat** vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Dažas zāles var ietekmēt Quixidar darbību vai Quixidar var ietekmēt šo zāļu darbību.

## Grūtniecība un zīdīšanas periods

Quixidar nedrīkst parakstīt grūtniecēm, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Zīdīšana nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Quixidar. Ja esat **grūtniece**, ja Jums ir aizdomas par grūtniecību vai ja Jūs **zīdāt bērnu**:

→ **pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.**

## Svarīga informācija par kādu no Quixidar sastāvdaļām

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

## 3. KĀ LIETOT QUIXIDAR

Vienmēr lietojiet Quixidar tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

**Parastā 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 Quixidar

- Quixidar 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 šļircēs. **Sīkākus norādījumus lūdzam meklēt lapas otrā pusē.**
- **Neinjicējiet Quixidar muskulī.**

### Cik ilgi jālieto Quixidar

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

### Ja esat injicējis Quixidar vairāk nekā noteikts

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

### Ja esat aizmirsis lietot Quixidar

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



### **Nepārtrauciet lietot Quixidar 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 šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Quixidar var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Biežas blakusparādības**

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

- **asiņošana** (piemēram, asiņošana operācijas vietā, esošas kuņģa čūlas asiņošana, deguna asiņošana),
- **anēmija** (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās).

### **Retākas blakusparādības**

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

- zilumu rašanās vai pietūkums (*tūska*),
- slikta dūša vai vemšana,
- 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 Quixidar.

- alerģiskas reakcijas,
- iekšēja asiņošana smadzenēs vai vēdera dobumā,
- nemiers vai apmulsums,
- galvassāpes,
- ģībonis vai reibonis, pazemināts asinsspiediens,
- miegainība vai nogurums,
- pietvīkums,
- klepus,
- sāpes kājās vai vēderā,
- caureja vai aizcietējums,
- gremošanas traucējumi,
- brūces infekcija,
- bilirubīna (aknu izdalītas vielas) līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- kālija līmeņa samazināšanās asinīs.

**Ja Jums rodas blakusparādības → Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai ir traucējoša.**

## **5. KĀ UZGLABĀT QUIXIDAR**

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nesasaldēt.

- Quixidar nav jāuzglabā ledusskapī.

#### **Nelietojiet Quixidar:**

- 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**

Zāles un šļirces **nedrīkst** izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

## **6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**

#### **Ko Quixidar satur**

- Aktīvā viela ir 1,5 mg nātrija fondaparīnuksa 0,3 ml šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe un/vai nātrija hidroksīds, lai pielāgotu pH.

Quixidar nesatur no dzīvnieku valsts iegūtus produktus.

#### **Quixidar ārējais izskats un iepakojums**

Quixidar ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām. Tas pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas aprīkota ar automātisku 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:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Lielbritānija.

##### **Ražotājs:**

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

#### **Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## Drošības šļirces sastāvdaļas

- ① Stingrs adatas aizsargs
- ② Vāciņš
- ③ Virzulis
- ④ Rokturis
- ⑤ Drošības uzmava



Šļirce PIRMS LIETOŠANAS



Šļirce PĒC LIETOŠANAS



## QUIXIDAR LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

### Lietošanas instrukcija

**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 caurspīdīgs un bezkrāsains un nesatur daļiņas,
- vai šļirce nav atvērta vai bojāta.

**3. Apsēdieties vai atgulieties ērtā pozā.**

Izvēlieties vietu vēdera lejasdaļā, vismaz 5 cm attālumā 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. Turiet šļirces korpusu stingri vienā rokā.**

Novelkot noņemiet vāciņu, kas aizsargā virzuli (B attēls). Izmetiet virzuļa vāciņu.



B attēls

**6. Noņemiet adatas aizsargu,** vispirms to pagriežot un pēc tam taisnā virzienā velkot projām no šļirces korpusa (**C 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.



C attēls

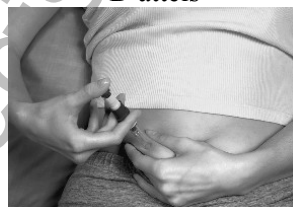
**7. Uzmanīgi satveriet notīrīto ādas laukumu, veidojot kroku.** Visas injekcijas laikā turiet kroku ar īkšķi un rādītājpirkstu (**D attēls**).



D attēls

**8. Stingri turiet šļirci aiz roktura.**

Ieduriet adatu perpendikulāri visā garumā ādas krokā taisnā leņķī (**E attēls**).



E attēls

**9. Injicējiet VISU šļirces saturu, nospiežot virzuli līdz galam.** Tādā veidā tiks aktivēta automātiskā adatas aizsargsistēma (**F attēls**).



F attēls

**10. Atlaidiet virzuli** un adata automātiski iznāks no ādas un tiks ievilkta drošības uzmavā, kur tā tiks neatgriezeniski ieslēgta (**G attēls**).



G attēls

**Neizmetiet izlietoto šļirci saimniecības atkritumos.** Izmetiet to, kā Jums teicis ārsts vai farmaceits.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**Quixidar 2,5 mg/0,5 ml šķīdums injekcijām**  
Nātrijs fondaparīnukss (*fondaparinux sodium*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šķiet, ka šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. **Kas ir Quixidar un kādam nolūkam to lieto**
2. **Pirms Quixidar lietošanas**
3. **Kā lietot Quixidar**
4. **Iespējamās blakusparādības**
5. **Kā uzglabāt Quixidar**
6. **Sīkāka informācija**

### 1. KAS IR QUIXIDAR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

**Quixidar ir zāles, kas palīdz novērst asins recekļu veidošanos asinsvados (*prettrombotisks līdzeklis*).**

Quixidar 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.

**Quixidar 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).

### 2. PIRMS QUIXIDAR LIETOŠANAS

**Nelietojiet Quixidar šādos gadījumos:**

- **ja Jums ir alerģija (*paaugstināta jutība*)** pret nātrijs fondaparīnukss vai kādu citu Quixidar 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 Quixidar.

**Īpaša piesardzība, lietojot Quixidar, nepieciešama šādos gadījumos:**

Jūsu ārstam jāzina, pirms Jūs sākat lietot Quixidar:

- **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;**
- **ja Jūs sverat mazāk nekā 50 kg.**

→Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **pastāstiet to ārstam.**

## **Bērni**

Quixidar lietošana nav pārbaudīta bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 17 gadiem.

## **Citu zāļu lietošana**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles** vai esat tās lietojis nesen. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājies bez receptes. Dažas citas zāles var ietekmēt Quixidar iedarbību vai Quixidar var ietekmēt to iedarbību.

## **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Quixidar nedrīkst parakstīt grūtniecēm, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Zīdīšana nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Quixidar. Ja Jums ir iestājusies **grūtniecība**, Jūs domājat, ka tā ir, vai **barojat bērnu ar krūti**,

→ **Jums par to jāpastāsta ārstam vai farmaceitam.**

## **Svarīga informācija par kādu no Quixidar sastāvdaļām**

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

## **3. KĀ LIETOT QUIXIDAR**

Vienmēr lietojiet Quixidar tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

**Parastā 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 Quixidar tiek ievadīts**

- Quixidar 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 Quixidar muskulī.**

### **Cik ilgi jālieto Quixidar**

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

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

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams, jo ir palielināts asiņošanas risks.



#### **Ja esat aizmirsis lietot Quixidar**

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

#### **Nepārtrauciet lietot Quixidar 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 to, kā lietot šo produktu, jautājiert savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Quixidar var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Biežas blakusparādības**

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

- **asiņošana** (piemēram, asiņošana operācijas vietā, esošas kuņģa čūlas asiņošana, deguna asiņošana, smaganu asiņošana)
- **anēmija** (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās).

#### **Retākas blakusparādības**

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

- zilumu rašanās vai pietūkums (tūska)
- slikta dūša vai vemšana
- 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 1000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Quixidar.

- alerģiskas reakcijas
- iekšķīga asiņošana smadzenēs vai vēdera dobumā
- nemiers vai apmulsums
- galvassāpes
- ģībonis vai reibonis, pazemināts asinsspiediens
- miegainība vai nogurums
- pietvīkums
- klepus
- sāpes kājās vai vēderā
- caureja vai aizcietējums
- gremošanas traucējumi
- brūču infekcija
- bilirubīna (aknu izdalītas vielas) līmeņa paaugstināšanās asinīs
- kālija līmeņa mazināšanās asinīs

#### **Ja Jums rodas blakusparādības**

→ **pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam**, ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai kļūst traucējoša.

## 5. KĀ UZGLABĀT QUIXIDAR

- Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nesasaldēt.
- Quixidar nav nepieciešams uzglabāt ledusskapī.

### Nelietojiet Quixidar:

- 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:

Zāles un šļirces **nedrīkst** izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Quixidar satur

- Aktīvā viela ir 2,5 mg nātrija fondaparīnuksa 0,5 ml šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sāļsskābe un/vai nātrija hidroksīds, lai pielāgotu pH.

Quixidar nesatur dzīvnieku izcelsmes produktus.

### Quixidar ārējais izskats un iepakojums

Quixidar ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums injekcijām. Tas pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas aprīkota ar automātisku 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:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Lielbritānija.

#### Ražotājs:

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

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## Drošības šļirces sastāvdaļas

- ① Stingrs adatas aizsargs
- ② Vāciņš
- ③ Virzulis
- ④ Rokturis
- ⑤ Drošības uzdeva



Šļirce PIRMS LIETOŠANAS



Šļirce PĒC LIETOŠANAS



## SĪKĀKI NORĀDĪJUMI PAR QUIXIDAR LIETOŠANU

### Instrukcijas lietošanai

**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 attālumā 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. Turiet šļirces korpusu stingri vienā rokā.**

Novelkot noņemiet vāciņu, kas aizsargā virzuli (B attēls). Izmetiet virzuļa vāciņu.



B attēls

**6. Noņemiet adatas aizsargu,** vispirms to pagriežot un pēc tam taisnā virzienā velkot projām no šļirces korpusa (**C 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.



C attēls

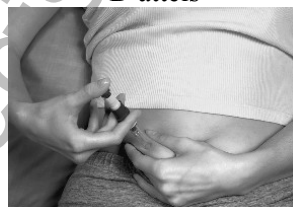
**7. Uzmanīgi satveriet notīrīto ādas laukumu, veidojot kroku.** Visas injekcijas laikā turiet kroku ar īkšķi un rādītājpirkstu (**D attēls**).



D attēls

**8. Stingri turiet šļirci aiz roktura.**

Ieduriet adatu perpendikulāri visā garumā ādas krokā (**E attēls**).



E attēls

**9. Injicējiet VISU šļirces saturu, nospiežot virzuli līdz galam.** Tā tiks aktivēta automātiskā adatas aizsargsistēma (**F attēls**).



F attēls

**10. Atlaidiet virzuli** un adata automātiski iznāks no ādas un tiks ievilkta drošības uzmavā, kur tā tiks neatgriezeniski ieslēgta (**G attēls**).



G attēls

**Neizmetiet izlietotās šļirces kopā ar mājssaimniecības atkritumiem.** Iznīciniet tās, kā ārsts vai farmaceits Jums norādījis.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**Quixidar 5 mg/0,4 ml šķīdums injekcijām**  
**Quixidar 7,5 mg/0,6 ml šķīdums injekcijām**  
**Quixidar 10 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām**  
Nātrija fondaparīnukss (*fondaparinux sodium*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. **Kas ir Quixidar un kādam nolūkam to lieto**
2. **Pirms Quixidar lietošanas**
3. **Kā lietot Quixidar**
4. **Iespējamās blakusparādības**
5. **Kā uzglabāt Quixidar**
6. **Sīkāka informācija**

### 1. KAS IR QUIXIDAR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

**Quixidar ir zāles, kas palīdz novērst asins recekļu veidošanos asinsvados (*prettrombotisks līdzeklis*).**

Quixidar 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.

**Quixidar lieto, lai ārstētu pacientus, kam ir asins recekļi kāju vēnās (*dziļo vēnu tromboze*) un/vai plaušu vēnās (*plaušu embolija*).**

### 2. PIRMS QUIXIDAR LIETOŠANAS

**Nelietojiet Quixidar šādos gadījumos:**

- **ja Jums ir alerģija (*paaugstināta jutība*)** pret nātrija fondaparīnukss vai kādu citu Quixidar 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 Quixidar.

**Īpaša piesardzība, lietojot Quixidar, nepieciešama šādos gadījumos:**

Jūsu ārstam jāzina pirms Jūs sākat lietot Quixidar:

- **ja Jums ir nekontrolētas asiņošanas (*hemorāģijas*) risks**, ieskaitot:
  - **kuņģa čūla,**
  - **asiņošanas 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

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

### Citu zāļu lietošana

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat** vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Dažas zāles var ietekmēt Quixidar darbību vai Quixidar var ietekmēt šo zāļu darbību.

### Grūtniecība un zīdīšanas periods

Quixidar nedrīkst parakstīt grūtniecēm, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Zīdīšana nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Quixidar. Ja esat **grūtniece**, ja Jums ir aizdomas par grūtniecību vai ja Jūs **zīdāt bērnu**:

→ **pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.**

### Svarīga informācija par kādu no Quixidar sastāvdaļām

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

## 3. KĀ LIETOT QUIXIDAR

Vienmēr lietojiet Quixidar tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet 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 Quixidar

- Quixidar 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 šļircēs. **Sīkākus norādījumus lūdzam meklēt lapas otrā pusē.**
- **Neinjicējiet Quixidar muskulī.**

### Cik ilgi jālieto Quixidar

Jums jāturpina ārstēšana ar Quixidar, cik ilgi ārsts noteicis, jo Quixidar novērš nopietna stāvokļa rašanos. Tas parasti būs vismaz 5 dienas.

### Ja esat injicējis Quixidar vairāk nekā noteikts

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



#### **Ja esat aizmirsis lietot Quixidar**

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

#### **Nepārtrauciet lietot Quixidar bez konsultēšanās**

Ja Jūs pārtraucat ārstēšanu pirms ārsta noteiktā laika, asins receklis var netikt ārstēts pareizi un Jums var būt arī risks izveidoties jaunam asins receklim kāju vai plaušu vēnās. **Pirms ārstēšanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Quixidar var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Biežas blakusparādības**

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

- **asiņošana** (piemēram, operācijas vietā, esošas kuņģa čūlas, deguna asiņošana, zilumi)

#### **Retākas blakusparādības**

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

- pietūkums (tūska),
- galvassāpes,
- sāpes,
- slikta dūša vai vemšana,
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- mazs trombocītu skaits (asins šūnas, kas nepieciešamas asins recei),
- dažu aknās veidotu ķīmisku vielu (*enzīmu*) līmeņa palielināšanās.

#### **Retas blakusparādības**

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

- alerģiska reakcija,
- iekšēja asiņošana smadzenēs, aknās vai vēderā,
- izsitumi,
- reibonis,
- sāpes un pietūkums injekcijas vietā,
- liels trombocītu (asins šūnas, kas nodrošina asinsreci) skaits,
- palielināts ar olbaltumiem nesaistītā slāpekļa daudzums asinīs.

#### **Ja Jums rodas blakusparādības**

→ **Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam**, ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai **kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai traucējoši.**

### **5. KĀ UZGLABĀT QUIXIDAR**

- Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nesasaldēt.
- Quixidar nav jāuzglabā ledusskapī.

#### **Nelietojiet Quixidar:**

- pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes;
- ja Jūs ievērojatšķīdumā 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**

Zāles un šļirces nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceutam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**

### **Ko Quixidar satur**

Aktīvā viela ir:

- 5 mg nātrija fondaparinuksa 0,4 ml šķīduma injekcijām
- 7,5 mg nātrija fondaparinuksa 0,6 ml šķīduma injekcijām
- 10 mg nātrija fondaparinuksa 0,8 ml šķīduma injekcijām

Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe un/vai nātrija hidroksīds, lai pielāgotu pH.

Quixidar nesatur no dzīvnieku valsts iegūtus produktus.

### **Quixidar ārējais izskats un iepakojums**

Quixidar ir dzidrs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums injekcijām. Tas pieejams pilnšļircē, kas aprīkota ar automātisku 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:**

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Lielbritānija.

#### **Ražotājs:**

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

### **Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## Drošības šļirces sastāvdaļas

- ① Stingrs adatas aizsargs
- ② Vāciņš
- ③ Virzulis
- ④ Rokturis
- ⑤ Drošības uzdeva



### Šļirce PIRMS LIETOŠANAS



### Šļirce PĒC LIETOŠANAS



## QUIXIDAR LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

### Lietošanas instrukcija

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 caurspīdīgs un bezkrāsains un nesatur daļiņas,
- vai šļirce nav atvērta vai bojāta.

3. Apsēdieties vai atgulieties ērtā pozā.

Izvēlieties vietu vēdera lejasdaļā, vismaz 5 cm attālumā 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. Turiet šļirces korpusu stingri vienā rokā.**

Novelkot noņemiet vāciņu, kas aizsargā virzuli (**B** attēls). Izmetiet virzuļa vāciņu.



B attēls

**6. Noņemiet adatas aizsargu, vispirms to pagriežot un pēc tam taisnā virzienā velkot projām no šļirces korpusa (**C** 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.



C attēls

**7. Uzmanīgi satveriet notīrīto ādas laukumu, veidojot kroku. Visas injekcijas laikā turiet kroku ar īkšķi un rādītājpirkstu (**D** attēls).**



D attēls

**8. Stingri turiet šļirci aiz roktura.**

Ieduriet adatu perpendikulāri visā garumā ādas krokā taisnā leņķī (**E** attēls).



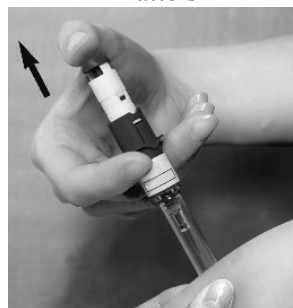
E attēls

**9. Injicējiet VISU šļirces saturu, nospiežot virzuli līdz galam. Tādā veidā tiks aktivēta automātiskā adatas aizsargsistēma (**F** attēls).**



F attēls

**10. Atlaidiet virzuli un adata automātiski iznāks no ādas un tiks ievilkta drošības uzdevā, kur tā tiks neatgriezeniski ieslēgta (**G** attēls).**



G attēls

**Neizmetiet izlietoto šļirci saimniecības atkritumos. Izmetiet to, kā Jums teicis ārsts vai farmaceits.**