

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung, Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (0,3 ml) enthält 1,5 mg Fondaparinux-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist daher nahezu natrium-frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen.

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung, wie beispielsweise Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser beziehungsweise entzündlicher Erkrankung.

Therapie akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombosen der unteren Extremitäten ohne begleitende tiefe Venenthrombose bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten, die sich größeren orthopädischen oder abdominalen Eingriffen unterziehen

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion bei postoperativem Beginn.

Die Anfangsdosis sollte 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs angewendet werden, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, bis das Risiko venöser Thromboembolien verringert ist, normalerweise bis zur vollständigen Mobilisation des Patienten, mindestens aber für 5 bis 9 Tage nach der Operation. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei Patienten nach Hüftfraktur-Operation das Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien über den Tag 9 hinaus besteht. Bei diesen Patienten soll eine verlängerte Prophylaxe mit Fondaparinux über weitere 24 Tage angestrebt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Internistische Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen basierend auf einer individuellen Risikobeurteilung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion. Eine Behandlungsdauer von 6-14 Tagen ist in klinischen Studien mit internistischen Patienten untersucht worden (siehe Abschnitt 5.1).

Therapie oberflächlicher Venenthrombosen

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion. Für die Behandlung mit Fondaparinux 2,5 mg kommen Patienten mit einer akuten, symptomatischen, isolierten, spontanen, oberflächlichen Venenthrombose der unteren Extremitäten in Frage, die mindestens 5 cm lang und durch eine Ultraschalluntersuchung oder andere objektive Methoden dokumentiert ist. Die Behandlung sollte so schnell wie möglich nach der Diagnosestellung und nach Ausschluss einer begleitenden tiefen oder einer oberflächlichen Venenthrombose innerhalb einer Entfernung von 3 cm zur Crossenregion begonnen werden. Die Behandlung sollte mindestens über einen Zeitraum von 30 Tagen und bei Patienten mit einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen maximal bis zu 45 Tagen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Den Patienten kann die Selbstinjektion des Arzneimittels empfohlen werden, wenn der Arzt der Ansicht ist, dass die Patienten dazu bereit und in der Lage sind. In diesem Fall sollte der Arzt eine klare Anleitung für die Selbstinjektion geben.

- *Patienten, die sich chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen unterziehen*
Bei Patienten mit oberflächlichen Venenthrombosen, die sich chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen unterziehen müssen, sollte Fondaparinux – wenn möglich – nicht innerhalb von 24 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff gegeben werden. Mit der erneuten Gabe von Fondaparinux kann frühestens 6 Stunden postoperativ begonnen werden, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Besondere Patientengruppen

Nach Eingriffen muss der Zeitpunkt der ersten Fondaparinux-Injektion bei Patienten ≥ 75 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht < 50 kg und/oder mit einer Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min genau eingehalten werden.

Die erste Fondaparinux-Injektion darf nicht vor Ablauf von 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs gegeben werden. Die Injektion darf nur gegeben werden, wenn Hämostase festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) ist keine Dosisreduktion notwendig.

- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) ist keine Dosisreduktion notwendig. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 1,5 mg ist nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patientengruppe nicht in Studien untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten - Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Niedriges Körpergewicht

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* – Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux nimmt mit sinkendem Körpergewicht ab. Daher sollte Fondaparinux bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Fondaparinux wird durch tiefe subkutane Injektion am liegenden Patienten angewendet. Die Injektionsstelle sollte wechseln zwischen der linken und rechten anterolateralen oder der linken und rechten posterolateralen Bauchwand. Um eine vollständige Entnahme des Arzneimittels aus der Fertigspritze zu gewährleisten, sollte die Luftblase in der Spritze vor der Injektion nicht entfernt werden. Die Injektionsnadel wird in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt. Die Hautfalte sollte während der Injektion festgehalten und der Stempel vollständig heruntergedrückt werden.

Für zusätzliche Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fondaparinux ist nur zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär injizieren.

Hämorrhagien

Fondaparinux muss mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie beispielsweise Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombozytenzahl < 50.000/Mikroliter), aktiven Magen-Darm-Geschwüren und kurz zurückliegender intrakranieller Blutung oder kurz zurückliegenden operativen Eingriffen am Gehirn, am Rückenmark oder am Auge sowie bei speziellen Patientengruppen wie im Folgenden aufgeführt.

- *Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen können, sollten nicht gleichzeitig mit Fondaparinux angewendet werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Desirudin, Fibrinolytika, GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Heparine, Heparinoide oder niedermolekulare Heparine (NMH). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten erforderlich ist, müssen die Angaben in Abschnitt 4.5 beachtet werden. Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder Ticlopidin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.
- *Zur Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Fondaparinux sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blutungsrisiko erhöhen.

Patienten mit oberflächlicher Venenthrombose

Vor Beginn einer Therapie mit Fondaparinux sollte bestätigt werden, dass die oberflächliche Venenthrombose weiter als 3 cm von der Crossenregion entfernt liegt, und eine begleitende tiefe Venenthrombose sollte durch Kompressionsultraschall oder andere objektive Untersuchungsmethoden ausgeschlossen worden sein. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux 2,5 mg bei Patienten mit einer oberflächlichen Venenthrombose bei gleichzeitig vorhandener tiefer Venenthrombose oder bei einer oberflächlichen Venenthrombose innerhalb einer Entfernung von 3 cm zur Crossenregion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 2,5 mg ist bei folgenden Patientengruppen nicht untersucht worden: Patienten mit einer oberflächlichen Venenthrombose als Folge einer Varizenverödung oder als Folge einer Komplikation einer intravenösen Infusion, Patienten mit einer oberflächlichen Venenthrombose innerhalb der zurückliegenden 3 Monate, Patienten mit einer venösen thromboembolischen Erkrankung innerhalb der zurückliegenden 6 Monate oder Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Spinal-/Epiduralanästhesie

Nach größeren orthopädischen Eingriffen können bei gleichzeitigem Einsatz von Fondaparinux und spinaler/epiduraler Anästhesie oder Spinalpunktion epidurale oder spinale Hämatomate, die zu einer längeren oder dauerhaften Paralyse führen können, nicht ausgeschlossen werden.

Das Risiko dieser seltenen Ereignisse dürfte dann höher sein, wenn postoperativ epidurale Verweilkatheter oder gleichzeitig die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel verwendet werden.

Ältere Patienten

Die ältere Bevölkerung hat ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da in der Regel mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt, können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux

sinkt mit abnehmendem Körpergewicht. Fondaparinux darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg vor. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Fondaparinux wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen und venöse Thromboembolien (VTE). Bei diesen Patienten sollte Fondaparinux deshalb mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2). Es liegen begrenzte klinische Daten vor zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 1,5 mg ist nicht untersucht worden.

Schwere Leberfunktionsstörungen

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Eine Dosisanpassung für Fondaparinux ist nicht erforderlich. Dennoch muss die Anwendung von Fondaparinux mit Vorsicht erfolgen, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung von oberflächlichen Venenthrombosen bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux sollte bei Patienten mit einer HIT in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell nicht untersucht worden. Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt für gewöhnlich keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Latex-Allergie

Der Nadelschutz der Fertigspritze enthält Naturkautschuk, der bei gegenüber Latex empfindlich reagierenden Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Blutungsrisiko erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fondaparinux und Arzneimitteln, die zu einer verstärkten Blutungsneigung führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen (Warfarin), Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure), nicht-steroidale Entzündungshemmer (Piroxicam) und Digoxin beeinflussen nicht die Pharmakokinetik von Fondaparinux. Die Dosierung von Fondaparinux (10 mg) in Interaktionsstudien war höher als die bei den zugelassenen Indikationen empfohlene Dosierung. Darüber hinaus beeinflusste Fondaparinux weder die INR-Werte von Warfarin noch die Blutungszeit unter Acetylsalicylsäure- oder Piroxicam-Behandlung noch die Pharmakokinetik von Digoxin im Steady State.

Weiterbehandlung mit anderen Antikoagulanzen

Im Falle einer Weiterbehandlung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin (NMH) sollte die erste Injektion im Allgemeinen einen Tag nach der letzten Fondaparinux-Anwendung erfolgen. Bei Weiterbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten sollte die Anwendung von Fondaparinux so lange fortgeführt werden, bis der Ziel-INR-Wert erreicht ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zum Einsatz von Fondaparinux bei Schwangeren vor. In den durchgeführten Tierstudien wurden die Muttertiere nicht ausreichend exponiert. Daher sind die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Fondaparinux auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Fondaparinux sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Fondaparinux geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fondaparinux beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fondaparinux während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Fondaparinux durch den Säugling ist jedoch unwahrscheinlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor zur Auswirkung von Fondaparinux auf die menschliche Fertilität. Tierstudien zeigen keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Fondaparinux am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Blutungskomplikationen (an verschiedenen Stellen einschließlich seltener Fälle von intrakraniellen/intrazerebralen und retroperitonealen Blutungen) und Anämien. Daher sollte Fondaparinux bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Fondaparinux wurde untersucht bei:

- 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Prophylaxe von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen, die bis zu 14 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 10.057 Patienten, die wegen einer instabilen Angina pectoris (IA) oder eines akuten Koronarsyndroms (ACS) in Form eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 Patienten, die wegen eines ACS in Form eines Myokardinfarkts mit Strecken-Hebung (STEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 Patienten, die wegen venöser Thromboembolie behandelt wurden und Fondaparinux durchschnittlich 7 Tage lang erhielten (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml und Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen oder internistischen Zusammenhangs interpretiert werden. Das Profil unerwünschter Ereignisse, das im ACS-Studienprogramm berichtet wurde, ist mit den Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen, die für die VTE-Prophylaxe identifiziert wurden, konsistent.

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse MedDRA	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Postoperative Wundinfektionen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie, postoperative Blutungen, utero-vaginale Blutungen*, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatome, Zahnfleischblutungen, Purpura, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämarthrose*, okuläre Blutungen*, Blutergüsse*	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, anomale Thrombozyten, Gerinnungsstörungen	Retroperitoneale Blutungen*, Leberblutungen, intrakranielle/intrazerebrale Blutungen*
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltener Berichte über Angioödeme, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktion)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hypokaliämie, Blutharnstoff erhöht (NPN erhöht) ^{1*}
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerz	Angst, Verwirrung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Vertigo
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie

Systemorganklasse MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberenzyme	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Fieber, Brustschmerzen, Wundsekretion	Reaktionen an der Injektionsstelle, Beinschmerzen, Ermüdung, Erröten, Synkope, Hitzewallungen, Genitalödeme

⁽¹⁾ NPN steht für Non-Protein-Nitrogen wie z. B. Harn, Harnsäure, Aminosäuren etc.

* Bei höheren Dosierungen von 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml und 10 mg/0,8 ml aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fondaparinux kann bei höheren Dosierungen als den empfohlenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Es gibt kein bekanntes Antidot zu Fondaparinux.

Bei Überdosierungen, die von Blutungskomplikationen begleitet sind, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Blutungsursache ermittelt werden. Die Einleitung einer geeigneten Behandlung, wie mechanische Blutstillung, Blutersatz, Frischplasmatransfusionen oder Plasmapherese sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Substanz.
ATC Code: B01AX05

Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III (ATIII)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an ATIII verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die ATIII-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

Bei einer Dosierung von 2,5 mg hat Fondaparinux weder einen Einfluss auf Routine-Gerinnungstests, wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer aPTT-Verlängerung erhalten.

Fondaparinux weist für gewöhnlich keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) auf. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Klinische Studien

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bis zum 9. postoperativen Tag bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten unterzogen haben

Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Verhinderung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), z. B. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen, nachzuweisen. Über 8.000 Patienten (Hüftfraktur – 1.711, Hüftersatz – 5.829, größere Knieoperationen – 1.367) wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III untersucht. Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 mg Fondaparinux, Beginn postoperativ nach 6-8 Stunden, wurde mit der einmal täglichen Anwendung von 40 mg Enoxaparin, Beginn 12 Stunden präoperativ, oder der zweimal täglichen Anwendung von 30 mg Enoxaparin, Beginn 12-24 Stunden postoperativ, verglichen.

In einer gepoolten Analyse der vier Phase III-Studien führte Fondaparinux in der empfohlenen Dosierung - verglichen mit Enoxaparin - zu einer signifikanten Risikoreduktion venöser thromboembolischer Ereignisse um (54% [95% CI, 44% - 63%]). Die Evaluierung erfolgte bis zum 11. Tag nach der Operation. Das Ergebnis ist unabhängig von der Art der durchgeführten Operation. Die Mehrheit der Endpunktereignisse wurde durch eine vorher angesetzte beidseitige Phlebographie erfasst und bestand überwiegend aus distalen TVTs. Die Häufigkeit proximaler TVTs wurde ebenfalls signifikant reduziert. Das Auftreten symptomatischer VTE einschließlich Lungenembolien unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Vergleichsstudien mit Enoxaparin 40 mg einmal täglich, Beginn 12 Stunden präoperativ, wurden größere Blutungen bei 2,8% der mit der empfohlenen Dosis Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 2,6% der mit Enoxaparin behandelten Patienten beobachtet.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) über weitere 24 Tage nach einer initialen Behandlung über 7 Tage bei Patienten nach Hüftfraktur-Operationen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie wurden 737 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen mit Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich über 7 ± 1 Tag behandelt. Am Ende dieses Behandlungszeitraumes wurden 656 Patienten randomisiert und erhielten entweder für weitere 21 ± 2 Tage einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg oder eine Placebo-Injektion. Mit Fondaparinux konnte die Rate von VTE gegenüber Placebo [3 Patienten (1,4%) versus 77 Patienten (35%)] signifikant gesenkt werden. Die Mehrzahl (70/80) der aufgetretenen Ereignisse waren phlebographisch

nachgewiesene, klinisch nicht symptomatische tiefe Venenthrombosen. Gleichzeitig wurde unter Fondaparinux auch die Rate der symptomatischen VTE (TVT und/oder LE) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) Patienten] – darunter 2 tödliche Lungenembolien in der Placebogruppe – signifikant gesenkt. Größere Blutungen, alle im Operationsgebiet und nicht tödlich, wurden bei 8 (2,4%) der mit Fondaparinux 2,5 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 2 (0,6%) der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Patienten, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie erhielten 2.927 Patienten über 7 ± 2 Tage entweder Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich oder 5.000 I.E. Dalteparin einmal täglich, mit einer präoperativen Injektion von 2.500 I.E. und der ersten postoperativen Injektion von 2.500 I.E. Die meisten Operationen entfielen auf den kolorektalen, gastralen, hepatischen oder den biliären Bereich einschließlich Cholecystektomien. 69% der Patienten wurden wegen einer Krebserkrankung operiert. Patienten, die sich urologischen (anderen als an der Niere) oder gynäkologischen, laparoskopischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

In dieser Studie betrug die Inzidenz aller VTE 4,6% (47/1.027) unter Fondaparinux gegenüber 6,1% (62/1.021) unter Dalteparin (Odds Reduktion [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]). Die Differenz in den VTE-Raten, die nicht signifikant war, beruhte hauptsächlich auf einer Reduktion der asymptomatischen distalen TVT. Die Inzidenz symptomatischer TVT war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 6 Patienten (0,4%) in der Fondaparinux-Gruppe versus 5 Patienten (0,3%) in der Dalteparin-Gruppe. In der großen Untergruppe von Patienten, die sich einer Krebsoperation unterziehen mussten (69% der Patientenpopulation), betrug die VTE-Rate 4,7% in der Fondaparinux-Gruppe versus 7,7% in der Dalteparin-Gruppe.

Größere Blutungsereignisse wurden bei 3,4% der Patienten in der Fondaparinux-Gruppe und bei 2,4% in der Dalteparin-Gruppe beobachtet.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen auf Grund einer eingeschränkten Mobilität während einer akuten Erkrankung

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie wurden 839 Patienten mit einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg oder Placebo über 6 - 14 Tage behandelt. Die Studie schloss akut erkrankte internistische Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahren ein, die voraussichtlich Bettruhe über mindestens 4 Tage benötigten und auf Grund einer Herzinsuffizienz NYHA III/IV und/oder akuten Atemwegserkrankung und/oder akuten infektiösen oder entzündlichen Erkrankung hospitalisiert waren. Fondaparinux reduzierte die Gesamtrate von VTE verglichen mit Placebo [18 Patienten (5,6%) versus 34 Patienten (10,5%)] signifikant. Die Mehrzahl der Ereignisse waren asymptomatische distale TVT. Weiterhin wurde unter Fondaparinux auch die Rate an tödlichen Lungenembolien [0 Patienten (0,0%) versus 5 (1,2%) Patienten] signifikant gesenkt. Größere Blutungen wurden in jeder Gruppe bei 1 Patient (0,2%) beobachtet.

Therapie von Patienten mit akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombose ohne begleitende tiefe Venenthrombose (TVT)

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie (CALISTO) wurden 3.002 Patienten mit akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombose der unteren Extremitäten eingeschlossen, die mindestens eine Länge von 5 cm aufwies und durch eine Kompressionsultraschalluntersuchung bestätigt wurde. Patienten mit einer begleitenden tiefen Venenthrombose oder einer oberflächlichen Venenthrombose, die sich näher als 3 cm an der Crossenregion befand, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), niedrigem Körpergewicht (< 50 kg), aktiver Krebserkrankung, symptomatischer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose/Lungenembolie in der jüngeren Vorgeschichte (< 6 Monate) oder oberflächlicher Venenthrombose (< 90 Tage), oder einer oberflächlichen Venenthrombose als Folge

einer Varizenverödung oder einer Komplikation einer intravenösen Infusion oder einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg oder Placebo in Ergänzung zu elastischen Kompressionsstrümpfen und analgetisch wirkenden und/oder topischen, anti-entzündlichen Arzneimitteln (NSAR) über eine Dauer von 45 Tagen. Die Nachbeobachtung wurde bis zum Tag 77 fortgesetzt. Die Studienpopulation war zu 64% weiblich, mit einem mittleren Alter von 58 Jahren und 4,4% hatten eine Kreatinin-Clearance < 50 ml/min.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, ein zusammengesetzter Endpunkt aus symptomatischer Lungenembolie, symptomatischer tiefer Venenthrombose, Ausdehnung der symptomatischen oberflächlichen Venenthrombose, Wiederauftreten einer symptomatischen oberflächlichen Venenthrombose oder Tod bis zum Tag 47, wurde von 5,9% unter Placebo auf 0,9% bei den Fondaparinux-Patienten signifikant reduziert (relative Risiko-Reduktion: 85,2%; 95% KI, 73,7% bis 91,7% [$p < 0,001$]). Das Auftreten jeder einzelnen thromboembolischen Komponente des zusammengesetzten primären Endpunkts wurde ebenfalls wie folgt signifikant gesenkt: symptomatische Lungenembolie [0 (0%) gegenüber 5 (0,3%) ($p = 0,031$)]; symptomatische tiefe Venenthrombose [3 (0,2%) gegenüber 18 (1,2%); relative Risikoreduktion 83,4% ($p < 0,001$)]; symptomatische Ausdehnung der oberflächlichen Venenthrombose [4 (0,3%) gegenüber 51 (3,4%); relative Risikoreduktion 92,2% ($p < 0,001$)]; Wiederauftreten einer symptomatischen oberflächlichen Venenthrombose [5 (0,3%) gegenüber 24 (1,6%); relative Risikoreduktion 79,2% ($p < 0,001$)].

Die Mortalitätsraten waren niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar mit 2 (0,1%) Todesfällen in der Fondaparinux-Gruppe gegenüber 1 (0,1%) in der Placebo-Gruppe.

Die Wirksamkeit blieb bis zum Tag 77 erhalten und war über alle im Voraus definierten Subgruppen konsistent – einschließlich der Patienten mit Varizen und oberflächlichen Venenthrombosen unterhalb des Knies.

Größere Blutungen während der Behandlung ereigneten sich bei 1 (0,1%) Patienten unter Fondaparinux und bei 1 (0,1%) Patienten unter Placebo. Klinisch relevante, kleinere Blutungen ereigneten sich bei 5 (0,3%) Fondaparinux-Patienten und 8 (0,5%) Placebo-Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Fondaparinux vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100%). Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Fondaparinux 2,5 mg wird bei jungen, gesunden Probanden eine Peak-Plasmakonzentration (mittlere $C_{max} = 0,34$ mg/l) 2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die halbmaximale Plasmakonzentration wird nach 25 Minuten erreicht.

Bei älteren gesunden Probanden ist die Pharmakokinetik von Fondaparinux nach subkutaner Anwendung in einem Bereich von 2-8 mg linear. Nach einmaliger täglicher Dosierung werden Steady-State-Plasma-Spiegel nach 3-4 Tagen mit einer 1,3fachen Erhöhung der C_{max} und AUC erreicht.

Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten, die sich einer Hüftersatzoperation unterziehen und Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich erhalten, sind: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{max} (h) – 2,8 (18%) und C_{min} (mg/l) – 0,14 (56%). Bei Hüftfrakturpatienten in höherem Alter beträgt die Steady-State-Plasmakonzentration C_{max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Fondaparinux ist begrenzt (7-11 Liter). *In vitro* bindet Fondaparinux, abhängig von der Plasmakonzentration der entsprechenden Dosis, mit einer starken spezifischen Affinität an Antithrombin (98,6%-97,0% in dem Konzentrationsbereich von 0,5-2 mg/l). Fondaparinux bindet nicht signifikant an andere Plasmaproteine, einschließlich Plättchenfaktor 4 (PF 4).

Da Fondaparinux nicht signifikant an andere Plasmaproteine als ATIII bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneistoffen zu erwarten.

Biotransformation

Obwohl nicht vollständig untersucht, gibt es keine Hinweise darauf, dass Fondaparinux metabolisiert wird oder dass aktive Metabolite gebildet werden.

Fondaparinux beeinflusst *in vitro* nicht das CYP450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen von Fondaparinux *in vivo* mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung sind demzufolge nicht zu erwarten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 17 Stunden bei gesunden, jungen Probanden und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden. Fondaparinux wird unverändert über die Nieren (64-77%) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten - Die Anwendung von Fondaparinux zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse oder zur Therapie oberflächlicher Venenthrombosen wurde in dieser Population nicht untersucht.

Ältere Patienten - Die Nierenfunktion kann mit zunehmendem Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten > 75 Jahre, die sich orthopädischen Eingriffen unterzogen, war die geschätzte Plasmaclearance um den Faktor 1,2-1,4 niedriger als bei Patienten < 65 Jahre.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen - Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min) ist die Plasmaclearance bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) um den Faktor 1,2 – 1,4 geringer. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) ist sie im Durchschnitt 2fach geringer. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Plasmaclearance etwa 5fach niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten sind 29 Stunden bei Patienten mit mittelgradiger und 72 Stunden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Geschlecht - Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Herkunft - Klinische Studien zur Ermittlung pharmakokinetischer Unterschiede in verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind bisher nicht durchgeführt worden. Allerdings zeigen Studien mit asiatischen, gesunden Probanden (Japaner) verglichen mit kaukasischen, gesunden Testpersonen kein verändertes pharmakokinetisches Profil. Ebenso konnten zwischen Patienten mit schwarzer und kaukasischer Herkunft mit größeren orthopädischen Eingriffen keine Unterschiede in der Plasmaclearance gezeigt werden.

Körpergewicht - Die Plasmaclearance von Fondaparinux erhöht sich mit dem Körpergewicht (9% Steigerung pro 10 kg Körpergewicht).

Leberfunktionsstörungen - Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von Fondaparinux bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Kategorie B) waren die Gesamt- C_{max} - und AUC-Werte (d. h. gebunden und ungebunden) gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion um 22% bzw. 39% reduziert. Die niedrigeren Fondaparinux-Plasmaspiegel wurden einer reduzierten Bindung an ATIII infolge niedrigerer ATIII-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

zugeschrieben, was gleichzeitig zu einer erhöhten renalen Clearance von Fondaparinux führt. Daher sind bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung unveränderte Konzentrationen von ungebundenem Fondaparinux zu erwarten. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten ist deshalb keine Dosisanpassung notwendig.

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Mutagenität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Da in den durchgeführten reproduktionstoxikologischen Studien die Muttertiere nicht ausreichend exponiert wurden, sind die Studienergebnisse nicht aussagekräftig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt worden sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaskolben mit einer 27 G x 12,7 mm Injektionsnadel, die von einem Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen verschlossen werden.

Arixtra ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen. Es gibt zwei Ausführungen der Fertigspritzen:

- eine Fertigspritze mit einem gelben Stempel und einem automatischen Sicherheitssystem
- eine Fertigspritze mit einem gelben Stempel und einem manuellen Sicherheitssystem

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die subkutane Injektion wird in gleicher Weise durchgeführt wie mit einer herkömmlichen Spritze.

Parenterale Lösungen sollten vor der Anwendung auf Partikel und auf Farbveränderungen visuell geprüft werden.

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

Die Nadelschutzsysteme der Arixtra Fertigspritzen wurden konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 2,5 mg Fondaparinux-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist daher nahezu natrium-frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen.

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung, wie beispielsweise Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser beziehungsweise entzündlicher Erkrankung.

Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI) bei Erwachsenen, bei denen ein dringender (< 120 min) invasiver Eingriff (PCI) nicht angezeigt ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Behandlung des Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Erwachsenen, die mit Thrombolytika behandelt werden oder die initial keine andere Form einer Reperfusionstherapie erhalten.

Therapie akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombosen der unteren Extremitäten ohne begleitende tiefe Venenthrombose bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten, die sich größeren orthopädischen oder abdominalen Eingriffen unterziehen

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion bei postoperativem Beginn.

Die Anfangsdosis sollte 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs angewendet werden, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, bis das Risiko venöser Thromboembolien verringert ist, normalerweise bis zur vollständigen Mobilisation des Patienten, mindestens aber für 5 bis 9 Tage nach der Operation. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei Patienten nach Hüftfraktur-Operation das Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien über den Tag 9 hinaus besteht. Bei diesen Patienten soll eine verlängerte Prophylaxe mit Fondaparinux über weitere 24 Tage angestrebt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Internistische Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen basierend auf einer individuellen Risikobeurteilung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion. Eine Behandlungsdauer von 6-14 Tagen ist in klinischen Studien mit internistischen Patienten untersucht worden (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI)

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion. Die Behandlung sollte so schnell wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden und für einen Zeitraum von maximal 8 Tagen fortgesetzt werden oder bis zur Krankenhausentlassung, wenn diese vorher erfolgt.

Im Fall einer perkutanen Koronarintervention (PCI) sollte während der PCI unfraktioniertes Heparin (UFH) gemäß Standardpraxis gegeben werden, unter Berücksichtigung des potentiellen Blutungsrisikos des Patienten einschließlich des Zeitraumes seit der letzten Fondaparinux-Dosis (siehe Abschnitt 4.4). Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme der subkutanen Injektionen von Fondaparinux nach Ziehen der Schleuse sollte nach klinischer Einschätzung gewählt werden. In der pivotalen IA/NSTEMI-Studie wurde die Behandlung mit Fondaparinux nicht vor Ablauf von 2 Stunden nach Ziehen der Schleuse wieder begonnen.

Behandlung des Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg. Die erste Dosis von Fondaparinux wird intravenös gegeben und die weiteren Dosen als subkutane Injektionen. Die Behandlung sollte so schnell wie möglich nach Diagnosestellung begonnen und für einen Zeitraum von maximal 8 Tagen fortgesetzt werden oder bis zur Krankenhausentlassung, wenn diese vorher erfolgt.

Im Fall einer nicht-primären PCI sollte während der PCI unfraktioniertes Heparin (UFH) gemäß Standardpraxis gegeben werden, unter Berücksichtigung des potentiellen Blutungsrisikos des Patienten einschließlich des Zeitraumes seit der letzten Fondaparinux-Dosis (siehe Abschnitt 4.4). Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme der subkutanen Injektionen von Fondaparinux nach Ziehen der Schleuse sollte nach klinischer Einschätzung gewählt werden. In der pivotalen STEMI-Studie wurde die Behandlung mit Fondaparinux nicht vor Ablauf von 3 Stunden nach Ziehen der Schleuse wieder begonnen.

- *Patienten, die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation (CABG) unterziehen müssen*
Bei STEMI- oder IA/NSTEMI-Patienten, die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation (CABG) unterziehen müssen, sollte Fondaparinux nach Möglichkeit nicht innerhalb von 24 Stunden vor dem Eingriff gegeben werden und kann 48 Stunden postoperativ wieder begonnen werden.

Therapie oberflächlicher Venenthrombosen

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion. Für die Behandlung mit Fondaparinux 2,5 mg kommen Patienten mit einer akuten, symptomatischen, isolierten, spontanen, oberflächlichen Venenthrombose der unteren Extremitäten in Frage, die mindestens 5 cm lang und durch eine Ultraschalluntersuchung oder andere objektive

Methoden dokumentiert ist. Die Behandlung sollte so schnell wie möglich nach der Diagnosestellung und nach Ausschluss einer begleitenden tiefen oder einer oberflächlichen Venenthrombose innerhalb einer Entfernung von 3 cm zur Crossenregion begonnen werden. Die Behandlung sollte mindestens über einen Zeitraum von 30 Tagen und bei Patienten mit einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen maximal bis zu 45 Tagen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Den Patienten kann die Selbstinjektion des Arzneimittels empfohlen werden, wenn der Arzt der Ansicht ist, dass die Patienten dazu bereit und in der Lage sind. In diesem Fall sollte der Arzt eine klare Anleitung für die Selbstinjektion geben.

- *Patienten, die sich chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen unterziehen*
Bei Patienten mit oberflächlichen Venenthrombosen, die sich chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen unterziehen müssen, sollte Fondaparinux – wenn möglich – nicht innerhalb von 24 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff gegeben werden. Mit der erneuten Gabe von Fondaparinux kann frühestens 6 Stunden postoperativ begonnen werden, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Besondere Patientengruppen

VTE-Prophylaxe nach operativen Eingriffen

Nach Eingriffen muss der Zeitpunkt der ersten Fondaparinux-Injektion bei Patienten ≥ 75 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht < 50 kg und/oder mit einer Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min genau eingehalten werden.

Die erste Fondaparinux-Injektion darf nicht vor Ablauf von 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs gegeben werden. Die Injektion darf nur gegeben werden, wenn Hämostase festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) ist keine Dosisreduktion notwendig.
- *Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI* - Fondaparinux darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 20 ml/min ist keine Dosisreduktion erforderlich.
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Für Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) ist keine Dosisreduktion notwendig. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 1,5 mg ist nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI* - Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patientengruppe nicht in Studien untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten - Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Niedriges Körpergewicht

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI und STEMI)* – Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux nimmt mit sinkendem Körpergewicht ab. Daher sollte Fondaparinux bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

- *Subkutane Gabe*
Fondaparinux wird durch tiefe subkutane Injektion am liegenden Patienten angewendet. Die Injektionsstelle sollte wechseln zwischen der linken und rechten anterolateralen oder der linken und rechten posterolateralen Bauchwand. Um eine vollständige Entnahme des Arzneimittels aus der Fertigspritze zu gewährleisten, sollte die Luftblase in der Spritze vor der Injektion nicht entfernt werden. Die Injektionsnadel wird in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt. Die Hautfalte sollte während der Injektion festgehalten und der Stempel vollständig heruntergedrückt werden.
- *Intravenöse Gabe (nur die erste Dosis bei Patienten mit STEMI)*
Die intravenöse Gabe sollte entweder direkt über einen bereits vorhandenen intravenösen Zugang erfolgen oder unter Verwendung eines kleinvolumigen (25–50 ml) Infusionsbeutels mit 0,9%iger Kochsalzlösung. Um eine vollständige Injektion des Arzneimittels aus der vorgefüllten Fertigspritze zu gewährleisten, sollte die in der Spritze enthaltene Luftblase nicht vor der Injektion entfernt werden. Der intravenöse Zugang sollte nach der Injektion gut mit Kochsalzlösung gespült werden, um die vollständige Gabe des Arzneimittels sicherzustellen. Falls die Gabe über einen kleinvolumigen Infusionsbeutel erfolgt, sollte die Infusion über 1 bis 2 Minuten gegeben werden.

Für zusätzliche Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fondaparinux darf nicht intramuskulär gegeben werden.

Hämorrhagien

Fondaparinux muss mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie beispielsweise Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombozytenzahl < 50.000/Mikroliter), aktiven Magen-Darm-Geschwüren und kurz zurückliegender intrakranieller Blutung oder kurz zurückliegenden operativen Eingriffen am Gehirn, am Rückenmark oder am Auge sowie bei speziellen Patientengruppen wie im Folgenden aufgeführt.

Zur VTE-Prophylaxe sollten Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen können, nicht gleichzeitig mit Fondaparinux angewendet werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Desirudin, Fibrinolytika, GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Heparine, Heparinoide oder niedermolekulare Heparine (NMH). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten erforderlich ist, müssen die Angaben in Abschnitt 4.5 beachtet werden. Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder Ticlopidin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.

Bei der Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI - Fondaparinux sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die begleitend andere Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen (wie GPIIb/IIIa-Inhibitoren oder Thrombolytika).

Zur Therapie oberflächlicher Venenthrombosen - Fondaparinux sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blutungsrisiko erhöhen.

PCI und das Risiko von Katheterthromben

Bei STEMI-Patienten, die einer primären PCI unterzogen werden, wird die Gabe von Fondaparinux vor und während der PCI nicht empfohlen. Ebenso wird bei Patienten mit IA/NSTEMI mit lebensbedrohlichen Umständen, die eine dringende Revaskularisierung erfordern, die Gabe von Fondaparinux vor oder während der PCI nicht empfohlen. Dies sind Patienten mit refraktärer oder wiederkehrender Angina pectoris, verbunden mit dynamischen ST-Änderungen, Herzinsuffizienz, lebensbedrohlichen Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität.

Bei Patienten mit IA/NSTEMI und STEMI, bei denen eine nicht-primäre PCI erfolgt, wird die Gabe von Fondaparinux als alleiniges Antikoagulans während der PCI wegen des Risikos eines Führungskatheterthrombus nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollte während einer nicht-primären PCI adjuvant UFH gemäß Standardpraxis zusätzlich verwendet werden (siehe Dosierung in Abschnitt 4.2).

Patienten mit oberflächlicher Venenthrombose

Vor Beginn einer Therapie mit Fondaparinux sollte bestätigt werden, dass die oberflächliche Venenthrombose weiter als 3 cm von der Crossenregion entfernt liegt, und eine begleitende tiefe Venenthrombose sollte durch Kompressionsultraschall oder andere objektive Untersuchungsmethoden ausgeschlossen worden sein. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux 2,5 mg bei Patienten mit einer oberflächlichen Venenthrombose bei gleichzeitig vorhandener tiefer Venenthrombose oder bei einer oberflächlichen Venenthrombose innerhalb einer Entfernung von 3 cm zur Crossenregion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 2,5 mg ist bei folgenden Patientengruppen nicht untersucht worden: Patienten mit einer oberflächlichen Venenthrombose als Folge einer Varizenverödung oder als Folge einer Komplikation einer intravenösen Infusion, Patienten mit einer oberflächlichen Venenthrombose innerhalb der zurückliegenden 3 Monate, Patienten mit einer venösen thromboembolischen Erkrankung innerhalb der zurückliegenden 6 Monate oder Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Spinal-/Epiduralanästhesie

Nach größeren orthopädischen Eingriffen können bei gleichzeitigem Einsatz von Fondaparinux und spinaler/epiduraler Anästhesie oder Spinalpunktion epidurale oder spinale Hämatome, die zu einer

längeren oder dauerhaften Paralyse führen können, nicht ausgeschlossen werden. Das Risiko dieser seltenen Ereignisse dürfte dann höher sein, wenn postoperativ epidurale Verweilkatheter oder gleichzeitig die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel verwendet werden.

Ältere Patienten

Die ältere Bevölkerung hat ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da in der Regel mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt, können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI* - Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux sinkt mit abnehmendem Körpergewicht. Fondaparinux darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg vor. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Fondaparinux wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden.

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)* - Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen und venöse Thromboembolien (VTE). Bei diesen Patienten sollte Fondaparinux deshalb mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min vor.
- *Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 30 ml/min liegen für die Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI mit der einmal täglichen Gabe von Fondaparinux 2,5 mg nur begrenzte klinische Daten vor. Daher sollte der Arzt entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min sollte die Dosierung auf 1,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 1,5 mg ist nicht untersucht worden.

Schwere Leberfunktionsstörungen

- *Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und Behandlung von IA/NSTEMI und STEMI* - Eine Dosisanpassung für Fondaparinux ist nicht erforderlich. Dennoch muss die Anwendung von Fondaparinux mit Vorsicht erfolgen, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).
- *Therapie oberflächlicher Venenthrombosen* - Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung von oberflächlichen Venenthrombosen bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux sollte bei Patienten mit einer HIT in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell nicht untersucht worden. Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt für gewöhnlich keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Latex-Allergie

Der Nadelschutz der Fertigspritze kann Naturkautschuk enthalten, der bei gegenüber Latex empfindlich reagierenden Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Blutungsrisiko erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fondaparinux und Arzneimitteln, die zu einer verstärkten Blutungsneigung führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen (Warfarin), Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure), nicht-steroidale Entzündungshemmer (Piroxicam) und Digoxin beeinflussen nicht die Pharmakokinetik von Fondaparinux. Die Dosierung von Fondaparinux (10 mg) in Interaktionsstudien war höher als die bei den zugelassenen Indikationen empfohlene Dosierung. Darüber hinaus beeinflusste Fondaparinux weder die INR-Werte von Warfarin noch die Blutungszeit unter Acetylsalicylsäure- oder Piroxicam-Behandlung noch die Pharmakokinetik von Digoxin im Steady State.

Weiterbehandlung mit anderen Antikoagulanzen

Im Falle einer Weiterbehandlung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin (NMH) sollte die erste Injektion im Allgemeinen einen Tag nach der letzten Fondaparinux-Anwendung erfolgen.

Bei Weiterbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten sollte die Anwendung von Fondaparinux so lange fortgeführt werden, bis der Ziel-INR-Wert erreicht ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zum Einsatz von Fondaparinux bei Schwangeren vor. In den durchgeführten Tierstudien wurden die Muttertiere nicht ausreichend exponiert. Daher sind die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Fondaparinux auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Fondaparinux sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Fondaparinux geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fondaparinux beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fondaparinux während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Fondaparinux durch den Säugling ist jedoch unwahrscheinlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor zur Auswirkung von Fondaparinux auf die menschliche Fertilität. Tierstudien zeigen keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Fondaparinux am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Blutungskomplikationen (an verschiedenen Stellen einschließlich seltene Fälle von intrakraniellen/intrazerebralen und retroperitonealen Blutungen) und Anämien. Daher sollte Fondaparinux bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Fondaparinux wurde untersucht bei:

- 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Prophylaxe von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen, die bis zu 14 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 Patienten, die wegen einer instabilen Angina pectoris (IA) oder eines akuten Koronarsyndroms (ACS) in Form eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 Patienten, die wegen eines ACS in Form eines Myokardinfarkts mit Strecken-Hebung (STEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 Patienten, die wegen venöser Thromboembolie behandelt wurden und Fondaparinux durchschnittlich 7 Tage lang erhielten (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml und Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen oder internistischen Zusammenhangs interpretiert werden. Das Profil unerwünschter Ereignisse, das im ACS-Studienprogramm berichtet wurde, ist mit den Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen, die für die VTE-Prophylaxe identifiziert wurden, konsistent.

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse MedDRA	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Postoperative Wundinfektionen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie, postoperative Blutungen, utero-vaginale Blutungen*, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatome, Zahnfleischblutungen, Purpura, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämarthrose*, okuläre Blutungen*, Blutergüsse*	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, anomale Thrombozyten, Gerinnungsstörungen	Retroperitoneale Blutungen*, Leberblutungen, intrakranielle/intrazerebrale Blutungen*

Systemorganklasse MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltener Berichte über Angioödeme, anaphylaktoide/anaphyla ktische Reaktion)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hypokaliämie, Blutharnstoff erhöht (NPN erhöht) ^{1*}
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerz	Angst, Verwirrung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Vertigo
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberenzyme	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Fieber, Brustschmerzen, Wundsekretion	Reaktionen an der Injektionsstelle, Beinschmerzen, Ermüdung, Erröten, Synkope, Hitzewallungen, Genitalödeme

⁽¹⁾ NPN steht für Non-Protein-Nitrogen wie z. B. Harn, Harnsäure, Aminosäuren etc.

* Bei höheren Dosierungen von 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml und 10 mg/0,8 ml aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

Häufig berichtete Ereignisse bei Patienten mit IA/NSTEMI und STEMI waren Blutungen. In der Phase-III-Studie bei IA/NSTEMI lag die Inzidenz adjudizierter größerer Blutungen bis einschließlich Tag 9 bei 2,1% (Fondaparinux) vs. 4,1% (Enoxaparin). In der Phase-III-Studie bei STEMI lag die Inzidenz adjudizierter schwerer Blutungen nach modifizierten TIMI-Kriterien bis einschließlich Tag 9 bei 1,1% (Fondaparinux) vs. 1,4% (Kontrolle [UFH/Placebo]).

In der Phase-III-Studie bei IA/NSTEMI waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Nicht-Blutungs-Ereignisse Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Vorhofflimmern (berichtet bei mindestens 1% der mit Fondaparinux behandelten Patienten).

In der Phase-III-Studie bei STEMI-Patienten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Nicht-Blutungs-Ereignisse Vorhofflimmern, Fieber, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, ventrikuläre Tachykardien, Erbrechen und Hypotonie (berichtet bei mindestens 1% der mit Fondaparinux behandelten Patienten).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fondaparinux kann bei höheren Dosierungen als den empfohlenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Es gibt kein bekanntes Antidot zu Fondaparinux.

Bei Überdosierungen, die von Blutungskomplikationen begleitet sind, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Blutungsursache ermittelt werden. Die Einleitung einer geeigneten Behandlung, wie mechanische Blutstillung, Blutersatz, Frischplasmatransfusionen oder Plasmapherese sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Substanz.
ATC Code: B01AX05

Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III (ATIII)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an ATIII verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die ATIII-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

Bei einer Dosierung von 2,5 mg hat Fondaparinux weder einen Einfluss auf Routine-Gerinnungstests, wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer aPTT-Verlängerung erhalten.

Fondaparinux weist für gewöhnlich keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) auf. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bis zum 9. postoperativen Tag bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten unterzogen haben

Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Verhinderung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), z. B. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), bei Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen, nachzuweisen. Über 8.000 Patienten (Hüftfraktur – 1.711, Hüftersatz – 5.829, größere Knieoperationen – 1.367) wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III untersucht. Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 mg Fondaparinux, Beginn postoperativ nach 6-8 Stunden, wurde mit der einmal täglichen Anwendung von 40 mg Enoxaparin, Beginn 12 Stunden präoperativ, oder der zweimal täglichen Anwendung von 30 mg Enoxaparin, Beginn 12-24 Stunden postoperativ, verglichen.

In einer gepoolten Analyse der vier Phase III-Studien führte Fondaparinux in der empfohlenen Dosierung - verglichen mit Enoxaparin - zu einer signifikanten Risikoreduktion venöser thromboembolischer Ereignisse um (54% [95% CI, 44% - 63%]). Die Evaluierung erfolgte bis zum 11. Tag nach der Operation. Das Ergebnis ist unabhängig von der Art der durchgeführten Operation. Die Mehrheit der Endpunktereignisse wurde durch eine vorher angesetzte beidseitige Phlebographie erfasst und bestand überwiegend aus distalen TVTs. Die Häufigkeit proximaler TVTs wurde ebenfalls signifikant reduziert. Das Auftreten symptomatischer VTE einschließlich Lungenembolien unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Vergleichsstudien mit Enoxaparin 40 mg einmal täglich, Beginn 12 Stunden präoperativ, wurden größere Blutungen bei 2,8% der mit der empfohlenen Dosis Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 2,6% der mit Enoxaparin behandelten Patienten beobachtet.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) über weitere 24 Tage nach einer initialen Behandlung über 7 Tage bei Patienten nach Hüftfraktur-Operationen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie wurden 737 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen mit Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich über 7 ± 1 Tag behandelt. Am Ende dieses Behandlungszeitraumes wurden 656 Patienten randomisiert und erhielten entweder für weitere 21 ± 2 Tage einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg oder eine Placebo-Injektion. Mit Fondaparinux konnte die Rate von VTE gegenüber Placebo [3 Patienten (1,4%) versus 77 Patienten (35%)] signifikant gesenkt werden. Die Mehrzahl (70/80) der aufgetretenen Ereignisse waren phlebographisch nachgewiesene, klinisch nicht symptomatische tiefe Venenthrombosen. Gleichzeitig wurde unter Fondaparinux auch die Rate der symptomatischen VTE (TVT und/oder LE) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) Patienten] – darunter 2 tödliche Lungenembolien in der Placebogruppe – signifikant gesenkt. Größere Blutungen, alle im Operationsgebiet und nicht tödlich, wurden bei 8 (2,4%) der mit Fondaparinux 2,5 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 2 (0,6%) der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Patienten, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie erhielten 2.927 Patienten über 7 ± 2 Tage entweder Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich oder 5.000 I.E. Dalteparin einmal täglich, mit einer präoperativen Injektion von 2.500 I.E. und der ersten postoperativen Injektion von 2.500 I.E. Die meisten Operationen entfielen auf den kolorektalen, gastralen, hepatischen oder den biliären Bereich einschließlich Cholecystektomien. 69% der Patienten wurden wegen einer Krebserkrankung operiert. Patienten, die sich urologischen (anderen als an der Niere) oder gynäkologischen, laparoskopischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

In dieser Studie betrug die Inzidenz aller VTE 4,6% (47/1.027) unter Fondaparinux gegenüber 6,1% (62/1.021) unter Dalteparin (Odds Reduktion [95% CI] = -25,8% [-49,7%, 9,5%]). Die Differenz in den VTE-Raten, die nicht signifikant war, beruhte hauptsächlich auf einer Reduktion der asymptomatischen distalen TVT. Die Inzidenz symptomatischer TVT war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 6 Patienten (0,4%) in der Fondaparinux-Gruppe versus 5 Patienten (0,3%) in der Dalteparin-Gruppe. In der großen Untergruppe von Patienten, die sich einer Krebsoperation unterziehen mussten (69% der Patientenpopulation), betrug die VTE-Rate 4,7% in der Fondaparinux-Gruppe versus 7,7% in der Dalteparin-Gruppe.

Größere Blutungsereignisse wurden bei 3,4% der Patienten in der Fondaparinux-Gruppe und bei 2,4% in der Dalteparin-Gruppe beobachtet.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen auf Grund einer eingeschränkten Mobilität während einer akuten Erkrankung

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie wurden 839 Patienten mit einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg oder Placebo über 6 - 14 Tage behandelt. Die Studie schloss akut erkrankte internistische Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahren ein, die voraussichtlich Bettruhe über mindestens 4 Tage benötigten und auf Grund einer Herzinsuffizienz NYHA III/IV und/oder akuten Atemwegserkrankung und/oder akuten infektiösen oder entzündlichen Erkrankung hospitalisiert waren. Fondaparinux reduzierte die Gesamtrate von VTE verglichen mit Placebo [18 Patienten (5,6%) versus 34 Patienten (10,5%)] signifikant. Die Mehrzahl der Ereignisse waren asymptomatische distale TVT. Weiterhin wurde unter Fondaparinux auch die Rate an tödlichen Lungenembolien [0 Patienten (0,0%) versus 5 (1,2%) Patienten] signifikant gesenkt. Größere Blutungen wurden in jeder Gruppe bei 1 Patient (0,2%) beobachtet.

Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI)

OASIS 5 war eine doppelblinde, randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich subkutan vs. Enoxaparin 1 mg/kg zweimal täglich subkutan bei etwa 20.000 Patienten mit IA/NSTEMI. Alle Patienten erhielten die medizinische Standardtherapie bei IA/NSTEMI, wobei 34% der Patienten einer PCI unterzogen wurden und bei 9% eine CABG-Operation erfolgte. Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Fondaparinux-Gruppe 5,5 Tage und in der Enoxaparin-Gruppe 5,2 Tage. Wenn eine PCI durchgeführt wurde, erhielten die Patienten entweder intravenös Fondaparinux (Fondaparinux-Patienten) oder intravenös gewichtsadaptiert UFH (Enoxaparin-Patienten) als Begleittherapie, abhängig vom Zeitpunkt der letzten subkutanen Dosis und dem vorgesehenen Einsatz eines GPIIb/IIIa-Inhibitors. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 Jahren und annähernd 60% waren mindestens 65 Jahre alt. Etwa 40% bzw. 17% der Patienten hatten eine leichte Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) bzw. mittelgradige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min).

Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt (MI) und refraktärer Ischämie (RI) innerhalb von 9 Tagen nach der Randomisierung. Bis Tag 9 kam es bei 5,8% der Patienten in der Fondaparinux-Gruppe zu einem Ereignis, verglichen mit 5,7% bei den mit Enoxaparin behandelten Patienten (Hazard-Ratio 1,01, 95%-CI 0,90–1,13, einseitiger p-Wert für Nicht-Unterlegenheit = 0,003).

Bis Tag 30 reduzierte Fondaparinux die Häufigkeit der Gesamtmortalität von 3,5% unter Enoxaparin auf 2,9% (Hazard-Ratio 0,83, 95%-CI 0,71–0,97, $p = 0,02$). Die Häufigkeit von MI und RI waren zwischen der Fondaparinux- und der Enoxaparin-Behandlungsgruppe statistisch nicht unterschiedlich.

Bis Tag 9 betrug die Inzidenz größerer Blutungen unter Fondaparinux bzw. Enoxaparin 2,1% bzw. 4,1% (Hazard-Ratio 0,52, 95%-CI 0,44–0,61, $p < 0,001$).

Die Wirksamkeitsergebnisse und die Auswirkungen auf größere Blutungen waren konsistent über vordefinierte Subgruppen, wie ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, sowie der Art der plättchenhemmenden Begleitmedikation (Aspirin, Thienopyridine oder GPIIb/IIIa-Inhibitoren).

In der Subgruppe von Patienten, die mit Fondaparinux oder Enoxaparin behandelt und einer PCI unterzogen wurden, erlitten 8,8% bzw. 8,2% Tod/MI/RI innerhalb von 9 Tagen nach Randomisierung (Hazard-Ratio 1,08, 95%-CI 0,92-1,27). In dieser Subgruppe betrug die Inzidenz schwerer Blutungen bis Tag 9 bei Fondaparinux bzw. Enoxaparin 2,2% bzw. 5,0% (Hazard-Ratio 0,43, 95%-CI 0,33–0,57). In der Subgruppe, die einer PCI unterzogen wurde, betrug die Inzidenz adjudizierter Führungskatheterthromben 1% bzw. 0,3% bei Fondaparinux versus Enoxaparin.

Behandlung der instabilen Angina pectoris (IA) oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI) bei Patienten, die sich einer nachfolgenden PCI mit zusätzlichem UFH unterzogen haben

In einer Studie mit 3235 Hochrisiko IA/NSTEMI-Patienten, die für eine Angiographie vorgesehen waren und *open-label* mit Fondaparinux behandelt wurden (*OASIS 8 / FUTURA*), wurden die 2026 für eine PCI indizierten Patienten randomisiert, um eines von zwei doppelblinden Dosisregimen mit zusätzlichem UFH zu erhalten. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten subkutan Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich für die Dauer von 8 Tagen oder bis zu der Entlassung aus dem Krankenhaus. Die randomisierten Patienten erhielten entweder ein „niedrig-dosiertes“ UFH-Regime (50 U/kg unabhängig von einer vorgesehenen Gabe eines GPIIb/IIIa Inhibitors; nicht ACT-gesteuert [*Activated Clotting Time*]) oder „standarddosiertes“ UFH Therapieregime (keine Gabe eines GPIIb/IIIa Inhibitors: 85 U/kg, ACT-gesteuert; geplante Gabe eines GPIIb/IIIa Inhibitors: 60 U/kg ACT-gesteuert) unmittelbar vor Beginn der PCI.

Die Baseline-Charakteristika und die Dauer der Behandlung mit Fondaparinux waren in beiden UFH-Gruppen vergleichbar. Bei den „standarddosiertem UFH“- bzw. den „niedrigdosiertem UFH-Therapieregime“-Patienten betrug die mittlere Dosis an UFH 85 U/kg bzw. 50 U/kg.

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus perioperativer PCI (definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis 48 Stunden nach der PCI) adjudizierten größeren oder kleineren Blutungen oder größeren Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle.

Endpunkte	Häufigkeit		Odds Ratio ¹ (95% CI)	p-Wert
	Niedrigdosiertes UFH N = 1024	Standarddosiertes UFH N = 1002		
Primär Peri-PCI größere oder kleinere Blutungen oder größere Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Sekundär Peri-PCI größere Blutungen	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Peri-PCI kleinere Blutungen	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
größere Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Peri-PCI größere Blutungen oder Tod, MI oder TVR am Tag 30	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
Tod, MI oder TVR am Tag 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Niedrigdosierung / Standarddosierung

Hinweis: MI - Myokardinfarkt. TVR - *target vessel revascularization*

Die Inzidenz adjudizierter Führungskatheterthromben während der PCI betrug bei Patienten, die „standarddosiertes“ UFH erhielten 0,1% (1/2000) und 0,5% (5/1024) bei „niedrigdosiertem“ UFH. Vier (0,3%) nicht-randomisierte Patienten erlitten während der Koronarangiographie einen Thrombus

im diagnostischen Katheter. Zwölf (0,37%) der eingeschlossenen Patienten erlitten einen Thrombus im arteriellen Zugang, wobei berichtet wurde, dass sich dies bei 7 Patienten während der Angiographie und bei 5 Patienten während der PCI ereignete.

Behandlung des Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung (STEMI)

OASIS 6 war eine doppelblinde, randomisierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich im Vergleich zur Standard-Behandlung (Placebo [47%] oder UFH [53%]) bei etwa 12.000 Patienten mit STEMI. Alle Patienten erhielten eine Standard-Behandlung für STEMI: primäre PCI (31%), Thrombolytika (45%) oder keine Reperfusionstherapie (24%). Von den Patienten, die mit einem Thrombolytikum behandelt wurden, erhielten 84% einen nicht-Fibrin-spezifischen Wirkstoff (vor allem Streptokinase). Die mittlere Behandlungsdauer mit Fondaparinux betrug 6,2 Tage. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 61 Jahren und annähernd 40% waren mindestens 65 Jahre alt. Etwa 40% bzw. 14% der Patienten hatten eine leichte Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) bzw. mittelgradige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min).

Der adjudizierte primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod und Myokard-Reinfarkt (Re-MI) innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung. Fondaparinux reduzierte die Häufigkeit von Tod/Re-MI bis Tag 30 signifikant von 11,1% in der Kontrollgruppe auf 9,7% (Hazard-Ratio 0,86, 95%-CI 0,77–0,96, $p = 0,008$). Im vorher definierten Stratum, in dem Fondaparinux mit Placebo verglichen wurde [z. B. Patienten, die mit nicht-Fibrin-spezifischen Lytika (77,3%), keine Reperfusionstherapie (22%), Fibrin-spezifischen Lytika (0,3%), primäre PCI (0,4%) behandelt wurden] war die Häufigkeit von Tod/Re-MI bis Tag 30 signifikant von 14% unter Placebo auf 11,3% reduziert (Hazard-Ratio 0,80, 95%-CI 0,69–0,93, $p = 0,003$). Im vorher definierten Stratum, in dem Fondaparinux mit UFH verglichen wurde [Patienten, die einer primären PCI unterzogen wurden (58,5%), Fibrin-spezifische Lytika (13%), nicht-Fibrin-spezifische Lytika (2,6%), keine Reperfusionstherapie (25,9%)] war die Auswirkung von Fondaparinux und UFH auf das Auftreten von Tod/Re-MI bis Tag 30 statistisch nicht unterschiedlich: 8,3% vs. 8,7% (Hazard-Ratio 0,94, 95%-CI, 0,79–1,11, $p = 0,460$). Allerdings war die Häufigkeit von Tod/Re-MI bis Tag 30 in diesem Stratum in der Subgruppe der indizierten Population, die einer Thrombolyse oder keiner Reperfusionstherapie unterzogen wurde (d. h. Patienten, die keiner primären PCI unterzogen wurden), statistisch signifikant reduziert von 14,3% unter UFH auf 11,5% unter Fondaparinux (Hazard-Ratio 0,79, 95%-CI, 0,64–0,98, $p = 0,03$).

Die Inzidenz der Gesamtmortalität bis Tag 30 war signifikant von 8,9% in der Kontrollgruppe auf 7,8% in der Fondaparinuxgruppe reduziert (Hazard-Ratio 0,87, 95%-CI 0,77–0,98, $p = 0,02$). Der Unterschied hinsichtlich der Mortalität war statistisch signifikant in Stratum 1 (mit Placebo als Vergleich), aber nicht in Stratum 2 (UFH als Vergleich). Der unter Fondaparinux gezeigte Mortalitätsvorteil blieb bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit an Tag 180 erhalten.

Bei Patienten, die mit einem Thrombolytikum revaskularisiert wurden, reduzierte Fondaparinux die Häufigkeit von Tod/Re-MI bis Tag 30 signifikant von 13,6% in der Kontrollgruppe auf 10,9% (Hazard-Ratio 0,79, 95%-CI 0,68–0,93, $p = 0,003$). Bei den Patienten ohne initiale Reperfusion reduzierte Fondaparinux die Häufigkeit von Tod/Re-MI bis Tag 30 signifikant von 15% in der Kontrollgruppe auf 12,1% (Hazard-Ratio 0,79, 95%-CI 0,65–0,97, $p = 0,023$). Bei Patienten, die einer primären PCI unterzogen wurden, war die Inzidenz von Tod/Re-MI bis Tag 30 statistisch nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen [6,0% unter Fondaparinux vs. 4,8% unter Kontrolle; Hazard-Ratio 1,26, 95%-CI 0,96–1,66].

Bis Tag 9 hatten 1,1% der Patienten unter Fondaparinux und 1,4% der Patienten der Kontrollgruppe eine schwere Blutung erlitten. Bei Patienten, die ein Thrombolytikum erhielten, traten schwere Blutungen bei 1,3% der Fondaparinux-Patienten auf und bei 2,0% der Kontroll-Patienten. Bei den initial nicht reperfundierten Patienten war die Inzidenz schwerer Blutungen unter Fondaparinux 1,2% vs. 1,5% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten, die sich einer primären PCI unterzogen, war die Häufigkeit schwerer Blutungen 1% unter Fondaparinux und 0,4% in der Kontrollgruppe.

Bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen mussten, betrug die Inzidenz eines Führungskatheterthrombus 1,2% bzw. 0% unter Fondaparinux, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Die Wirksamkeitsergebnisse und die Auswirkungen auf schwere Blutungen waren konsistent über vordefinierte Subgruppen, wie ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, sowie der Art der plättchenhemmenden Begleitmedikation (Aspirin, Thienopyridine).

Therapie von Patienten mit akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombose ohne begleitende tiefe Venenthrombose (TVT)

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie (CALISTO) wurden 3.002 Patienten mit akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombose der unteren Extremitäten eingeschlossen, die mindestens eine Länge von 5 cm aufwies und durch eine Kompressionsultraschalluntersuchung bestätigt wurde. Patienten mit einer begleitenden tiefen Venenthrombose oder einer oberflächlichen Venenthrombose, die sich näher als 3 cm an der Crossenregion befand, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), niedrigem Körpergewicht (< 50 kg), aktiver Krebserkrankung, symptomatischer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose/Lungenembolie in der jüngeren Vorgeschichte (< 6 Monate) oder oberflächlicher Venenthrombose (< 90 Tage), oder einer oberflächlichen Venenthrombose als Folge einer Varizenverödung oder einer Komplikation einer intravenösen Infusion oder einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg oder Placebo in Ergänzung zu elastischen Kompressionsstrümpfen und analgetisch wirkenden und/oder topischen, anti-entzündlichen Arzneimitteln (NSAR) über eine Dauer von 45 Tagen. Die Nachbeobachtung wurde bis zum Tag 77 fortgesetzt. Die Studienpopulation war zu 64% weiblich, mit einem mittleren Alter von 58 Jahren und 4,4% hatten eine Kreatinin-Clearance < 50 ml/min.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, ein zusammengesetzter Endpunkt aus symptomatischer Lungenembolie, symptomatischer tiefer Venenthrombose, Ausdehnung der symptomatischen oberflächlichen Venenthrombose, Wiederauftreten einer symptomatischen oberflächlichen Venenthrombose oder Tod bis zum Tag 47, wurde von 5,9% unter Placebo auf 0,9% bei den Fondaparinux-Patienten signifikant reduziert (relative Risiko-Reduktion: 85,2%; 95% KI, 73,7% bis 91,7% [$p < 0,001$]). Das Auftreten jeder einzelnen thromboembolischen Komponente des zusammengesetzten primären Endpunkts wurde ebenfalls wie folgt signifikant gesenkt: symptomatische Lungenembolie [0 (0%) gegenüber 5 (0,3%) ($p = 0,031$)]; symptomatische tiefe Venenthrombose [3 (0,2%) gegenüber 18 (1,2%); relative Risikoreduktion 83,4% ($p < 0,001$)]; symptomatische Ausdehnung der oberflächlichen Venenthrombose [4 (0,3%) gegenüber 51 (3,4%); relative Risikoreduktion 92,2% ($p < 0,001$)]; Wiederauftreten einer symptomatischen oberflächlichen Venenthrombose [5 (0,3%) gegenüber 24 (1,6%); relative Risikoreduktion 79,2% ($p < 0,001$)].

Die Mortalitätsraten waren niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar mit 2 (0,1%) Todesfällen in der Fondaparinux-Gruppe gegenüber 1 (0,1%) in der Placebo-Gruppe.

Die Wirksamkeit blieb bis zum Tag 77 erhalten und war über alle im Voraus definierten Subgruppen konsistent – einschließlich der Patienten mit Varizen und oberflächlichen Venenthrombosen unterhalb des Knies.

Größere Blutungen während der Behandlung ereigneten sich bei 1 (0,1%) Patienten unter Fondaparinux und bei 1 (0,1%) Patienten unter Placebo. Klinisch relevante, kleinere Blutungen ereigneten sich bei 5 (0,3%) Fondaparinux-Patienten und 8 (0,5%) Placebo-Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Fondaparinux vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100%). Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Fondaparinux 2,5 mg wird bei jungen, gesunden Probanden eine Peak-Plasmakonzentration (mittlere $C_{\max} = 0,34 \text{ mg/l}$) 2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die halbmaximale Plasmakonzentration wird nach 25 Minuten erreicht.

Bei älteren gesunden Probanden ist die Pharmakokinetik von Fondaparinux nach subkutaner Anwendung in einem Bereich von 2-8 mg linear. Nach einmaliger täglicher subkutaner Dosierung werden Steady-State-Plasma-Spiegel nach 3-4 Tagen mit einer 1,3fachen Erhöhung der C_{\max} und AUC erreicht.

Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten, die sich einer Hüftersatzoperation unterziehen und Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich erhalten, sind: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (h) – 2,8 (18%) und C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). Bei Hüftfrakturpatienten in höherem Alter beträgt die Steady-State-Plasmakonzentration C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Fondaparinux ist begrenzt (7-11 Liter). *In vitro* bindet Fondaparinux, abhängig von der Plasmakonzentration der entsprechenden Dosis, mit einer starken spezifischen Affinität an Antithrombin (98,6%-97,0% in dem Konzentrationsbereich von 0,5-2 mg/l). Fondaparinux bindet nicht signifikant an andere Plasmaproteine, einschließlich Plättchenfaktor 4 (PF 4).

Da Fondaparinux nicht signifikant an andere Plasmaproteine als ATIII bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneistoffen zu erwarten.

Biotransformation

Obwohl nicht vollständig untersucht, gibt es keine Hinweise darauf, dass Fondaparinux metabolisiert wird oder dass aktive Metabolite gebildet werden.

Fondaparinux beeinflusst *in vitro* nicht das CYP450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen von Fondaparinux *in vivo* mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung sind demzufolge nicht zu erwarten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 17 Stunden bei gesunden, jungen Probanden und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden. Fondaparinux wird unverändert über die Nieren (64-77%) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten - Die Anwendung von Fondaparinux zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse oder zur Therapie oberflächlicher Venenthrombosen oder des akuten Koronarsyndroms (ACS) wurde in dieser Population nicht untersucht.

Ältere Patienten - Die Nierenfunktion kann mit zunehmendem Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten > 75 Jahre, die sich orthopädischen Eingriffen unterzogen, war die geschätzte Plasmaclearance um den Faktor 1,2-1,4 niedriger als bei Patienten < 65 Jahre.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen - Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min) ist die Plasmaclearance bei Patienten mit leichter

Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) um den Faktor 1,2–1,4 geringer. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) ist sie im Durchschnitt 2fach geringer. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Plasmaclearance etwa 5fach niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten sind 29 Stunden bei Patienten mit mittelgradiger und 72 Stunden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Geschlecht - Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Herkunft - Klinische Studien zur Ermittlung pharmakokinetischer Unterschiede in verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind bisher nicht durchgeführt worden. Allerdings zeigen Studien mit asiatischen, gesunden Probanden (Japaner) verglichen mit kaukasischen, gesunden Testpersonen kein verändertes pharmakokinetisches Profil. Ebenso konnten zwischen Patienten mit schwarzer und kaukasischer Herkunft mit größeren orthopädischen Eingriffen keine Unterschiede in der Plasmaclearance gezeigt werden.

Körpergewicht - Die Plasmaclearance von Fondaparinux erhöht sich mit dem Körpergewicht (9% Steigerung pro 10 kg Körpergewicht).

Leberfunktionsstörungen - Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von Fondaparinux bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Kategorie B) waren die Gesamt- C_{max} - und AUC-Werte (d. h. gebunden und ungebunden) gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion um 22% bzw. 39% reduziert. Die niedrigeren Fondaparinux-Plasmaspiegel wurden einer reduzierten Bindung an ATIII infolge niedrigerer ATIII-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zugeschrieben, was gleichzeitig zu einer erhöhten renalen Clearance von Fondaparinux führt. Daher sind bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung unveränderte Konzentrationen von ungebundenem Fondaparinux zu erwarten. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten ist deshalb keine Dosisanpassung notwendig.

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Mutagenität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Da in den durchgeführten reproduktionstoxikologischen Studien die Muttertiere nicht ausreichend exponiert wurden, sind die Studienergebnisse nicht aussagekräftig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt worden sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Wenn Fondaparinux einem Infusionsbeutel mit 0,9%iger Kochsalzlösung zugesetzt wird, sollte idealerweise sofort infundiert werden; es kann aber auch bei Raumtemperatur eine Lagerung bis zu 24 Stunden erfolgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaskolben mit einer 27 G x 12,7 mm Injektionsnadel, die von einem Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen verschlossen werden.

Arixtra ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen. Es gibt zwei Ausführungen der Fertigspritzen:

- eine Fertigspritze mit einem blauen Stempel und einem automatischen Sicherheitssystem
- eine Fertigspritze mit einem blauen Stempel und einem manuellen Sicherheitssystem

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die subkutane Injektion wird in gleicher Weise durchgeführt wie mit einer herkömmlichen Spritze. Die intravenöse Gabe sollte entweder direkt über einen bereits vorhandenen intravenösen Zugang erfolgen oder unter Verwendung eines kleinvolumigen (25–50 ml) Infusionsbeutels mit 0,9%iger Kochsalzlösung.

Parenterale Lösungen sollten vor der Anwendung auf Partikel und auf Farbveränderungen visuell geprüft werden.

Hinweise zur subkutanen Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage enthalten.

Die Nadelschutzsysteme der Arixtra Fertigspritzen wurden konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/02/206/001-004

EU/1/02/206/021

EU/1/02/206/022

EU/1/02/206/023

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 5 mg/0,4 ml Injektionslösung, Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,4 ml Injektionslösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist daher nahezu natrium-frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von Erwachsenen mit tiefen Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolysse oder einer pulmonalen Embolektomie bedürfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 7,5 mg (Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg), appliziert als subkutane Injektion. Für Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 5 mg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg einmal täglich 10 mg.

Die Behandlung sollte mindestens 5 Tage durchgeführt und so lange fortgesetzt werden, bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist (International Normalised Ratio (INR) 2-3). Eine begleitende orale Antikoagulation sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, üblicherweise innerhalb von 72 Stunden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in den klinischen Studien betrug 7 Tage, und die klinische Erfahrung mit einer Therapie länger als 10 Tage ist limitiert.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten - Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da die Nierenfunktion mit steigendem Alter abnimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung - Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance: 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg einmal täglich erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen - Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patientengruppe nicht in Studien untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Patienten - Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Fondaparinux wird durch tiefe subkutane Injektion am liegenden Patienten angewendet. Die Injektionsstelle sollte wechseln zwischen der linken und rechten anterolateralen oder der linken und rechten posterolateralen Bauchwand. Um eine vollständige Entnahme des Arzneimittels aus der Fertigspritze zu gewährleisten, sollte die Luftblase in der Spritze vor der Injektion nicht entfernt werden. Die Injektionsnadel wird in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt. Die Hautfalte sollte während der Injektion festgehalten und der Stempel vollständig heruntergedrückt werden.

Für zusätzliche Hinweise für die Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fondaparinux ist nur zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär injizieren.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Fondaparinux bei der Therapie hämodynamisch instabiler Patienten vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten, die einer Thrombolyse, Embolektomie oder des Einsatzes eines Vena-cava-Filters bedürfen.

Hämorrhagien

Fondaparinux muss mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie beispielsweise Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombozytenzahl < 50.000/Mikroliter), aktiven Magen-Darm-Geschwüren und kurz zurückliegender intrakranieller Blutung oder kurz zurückliegenden operativen Eingriffen am Gehirn, am Rückenmark oder am Auge sowie bei speziellen Patientengruppen wie im Folgenden aufgeführt.

Wie auch andere Antikoagulanzen muss Fondaparinux mit Vorsicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Operation (< 3 Tage) angewendet werden und nur, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen können, dürfen nicht gleichzeitig mit Fondaparinux angewendet werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Desirudin, Fibrinolytika, GP Iib/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Heparine, Heparinoide oder niedermolekulare Heparine (NMH). Wenn während der Behandlung einer venösen Thromboembolie (VTE) eine gleichzeitige Gabe von Vitamin-K-Antagonisten erforderlich ist, müssen die Angaben in Abschnitt 4.5 beachtet werden.

Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder Ticlopidin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.

Spinal-/Epiduralanästhesie

Bei Patienten, die Fondaparinux zur Therapie einer venösen Thromboembolie erhalten, sollten, anders als in der Prophylaxe, spinale/epidurale Anästhesieverfahren bei einem möglichen chirurgischen Eingriff nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Die ältere Bevölkerung hat ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da in der Regel mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt, können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die die empfohlene Dosis Fondaparinux zur Behandlung der TVT und LE erhielten, betrug die Inzidenz von Blutungen in den Altersgruppen: unter 65 Jahre 3,0%, 65 – 75 Jahre 4,5%, über 75 Jahre 6,5%. Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,5%, 3,6% und 8,3% und die Inzidenzen der mit der empfohlenen Dosis UFH behandelten Patienten mit LE lagen bei 5,5%, 6,6% und 7,4%. Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg sind die klinischen Erfahrungen mit Fondaparinux limitiert. Deshalb sollte Fondaparinux in der Dosierung 5 mg einmal täglich bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Das Risiko von Blutungen erhöht sich mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung. Fondaparinux wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten, die die empfohlene Dosis Fondaparinux zur Behandlung der TVT und LE erhielten, betrug die Inzidenz von Blutungen bei normaler Nierenfunktion 3,0% (34/1.132), bei leichter Nierenfunktionseinschränkung 4,4% (32/733), bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung 6,6% (21/318) und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung 14,5% (8/55). Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) und 11,1% (2/18) und die Inzidenzen bei Patienten mit LE, die mit der empfohlenen Dosis UFH behandelt wurden, lagen bei 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) und 10,7% (3/28).

Fondaparinux ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und darf bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsdauer sollte nicht die in den klinischen Studien untersuchte Zeitdauer überschreiten (im Durchschnitt 7 Tage, siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg einmal täglich erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Fondaparinux muss mit Vorsicht erfolgen, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux sollte bei Patienten mit einer HIT in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell nicht untersucht worden. Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt für gewöhnlich keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Latex-Allergie

Der Nadelschutz der Fertigspritze enthält Naturkautschuk, der bei gegenüber Latex empfindlich reagierenden Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Blutungsrisiko erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fondaparinux und Arzneimitteln, die zu einer verstärkten Blutungsneigung führen können (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien, die mit Fondaparinux durchgeführt wurden, kam es zu keinen pharmakokinetischen Interaktionen von oralen Antikoagulanzen (Warfarin) mit Fondaparinux. In Interaktionsstudien kam es bei einer Dosierung von 10 mg zu keiner Beeinflussung der INR-Werte von Warfarin.

Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure), nicht-steroidale Entzündungshemmer (Piroxicam) und Digoxin beeinflussen die Pharmakokinetik von Fondaparinux nicht. In Interaktionsstudien mit einer Dosierung von 10 mg wurde unter Acetylsalicylsäure oder Piroxicam weder die Blutungszeit beeinflusst, noch kam es zu Änderungen der Pharmakokinetik von Digoxin im Steady State.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor. In den durchgeführten Tierstudien wurden die Muttertiere nicht ausreichend exponiert. Daher sind die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Fondaparinux auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Fondaparinux sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Fondaparinux geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fondaparinux beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fondaparinux während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Fondaparinux durch den Säugling ist jedoch unwahrscheinlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor zur Auswirkung von Fondaparinux auf die menschliche Fertilität. Tierstudien zeigen keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Fondaparinux am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Blutungskomplikationen (an verschiedenen Stellen einschließlich seltene Fälle von intrakraniellen/intrazerebralen und retroperitonealen Blutungen). Daher sollte Fondaparinux bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Fondaparinux wurde untersucht bei:

- 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Prophylaxe von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen, die bis zu 14 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 Patienten, die wegen einer instabilen Angina pectoris (IA) oder eines akuten Koronarsyndroms (ACS) in Form eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 Patienten, die wegen eines ACS in Form eines Myokardinfarkts mit Strecken-Hebung (STEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 Patienten, die wegen venöser Thromboembolie behandelt wurden und Fondaparinux durchschnittlich 7 Tage lang erhielten (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml und Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen oder internistischen Zusammenhangs interpretiert werden. Das Profil unerwünschter Ereignisse, das im ACS-Studienprogramm berichtet wurde, ist mit den Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen, die für die VTE-Prophylaxe identifiziert wurden, konsistent.

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse MedDRA	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Postoperative Wundinfektionen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie, postoperative Blutungen, utero-vaginale Blutungen*, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatome, Zahnfleischblutungen, Purpura, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämarthrose*, okuläre Blutungen*, Blutergüsse*	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, anomale Thrombozyten, Gerinnungsstörungen	Retroperitoneale Blutungen*, Leberblutungen, intrakranielle/intrazerebrale Blutungen*

Systemorganklasse MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltener Berichte über Angioödeme, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktion)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hypokaliämie, Blutharnstoff erhöht (NPN erhöht) ^{1*}
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerz	Angst, Verwirrung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Vertigo
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberenzyme	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Fieber, Brustschmerzen, Wundsekretion	Reaktionen an der Injektionsstelle, Beinschmerzen, Ermüdung, Erröten, Synkope, Hitzewallungen, Genitalödeme

⁽¹⁾ NPN steht für Non-Protein-Nitrogen wie z. B. Harn, Harnsäure, Aminosäuren etc.

* Bei höheren Dosierungen von 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml und 10 mg/0,8 ml aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fondaparinux kann bei höheren Dosierungen als den empfohlenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Es gibt kein bekanntes Antidot zu Fondaparinux.

Bei Überdosierungen, die von Blutungskomplikationen begleitet sind, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Blutungsursache ermittelt werden. Die Einleitung einer geeigneten Behandlung, wie mechanische Blutstillung, Blutersatz, Frischplasmatransfusionen oder Plasmapherese sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Substanz.
ATC Code: B01AX05.

Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III (Antithrombin)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an Antithrombin verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die Antithrombin-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

In Therapiedosierungen hat Fondaparinux weder einen klinisch relevanten Einfluss auf Routine-Gerinnungstests, wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer aPTT-Verlängerung erhalten. Bei höheren Dosierungen kann eine leichte Verlängerung der aPTT auftreten. In Interaktionsstudien kam es bei einer Dosierung von 10 mg zu keiner signifikanten Beeinflussung der antikoagulatorischen Aktivität von Warfarin (INR-Werte).

Fondaparinux weist für gewöhnlich keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) auf. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Klinische Studien

Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux zur Therapie venöser Thromboembolien war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Therapie von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) nachzuweisen. Insgesamt 4.874 Patienten wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III untersucht.

Therapie tiefer Venenthrombosen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie bei Patienten mit einer nachgewiesenen akuten symptomatischen TVT wurde Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. einmal täglich mit Enoxaparin-Natrium 1 mg/kg s.c. zwei Mal täglich verglichen. Insgesamt wurden 2.192 Patienten behandelt; in beiden Gruppen wurden die Patienten für mindestens 5 Tage und bis zu 26 Tagen (im Mittel 7 Tage) behandelt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten, die üblicherweise innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation der ersten Studienmedikation begonnen und über 90 ± 7 Tage durchgeführt wurde, wobei durch Dosisanpassungen ein INR-Wert von 2-3 angestrebt wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war

eine Kombination aus einem gesicherten, symptomatischen, nicht-tödlichen Rezidiv einer VTE und tödlichen VTE bis zum Tag 97. Die Therapie mit Fondaparinux erwies sich dabei als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin (VTE Raten 3,9% bzw. 4,1%).

Größere Blutungen während der initialen Therapie wurden bei 1,1% der mit Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 1,2% der mit Enoxaparin behandelten Patienten beobachtet.

Therapie der Lungenembolie

Eine randomisierte, offene klinische Studie wurde bei Patienten mit einer nachgewiesenen akuten Lungenembolie durchgeführt. Die Diagnose wurde durch objektive Verfahren (Lungenscan, Pulmonalisangiographie oder Spiral-CT) bestätigt. Patienten, die einer Thrombolyse, einer Embolektomie, eines Vena-cava-Filters bedurften, wurden ausgeschlossen. Randomisierte Patienten durften mit unfraktioniertem Heparin (UFH) während der Screening-Phase vorbehandelt sein, jedoch wurden Patienten, die mehr als 24 Stunden in therapeutischer Dosierung antikoaguliert wurden oder einen unkontrollierten Bluthochdruck hatten, ausgeschlossen. Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. einmal täglich wurde mit unfraktioniertem Heparin (i.v.-Bolus von 5.000 I.E. gefolgt von einer kontinuierlichen i.v.-Infusion mit dem Ziel einer 1,5 – 2fachen aPTT-Verlängerung) verglichen. Insgesamt wurden 2.184 Patienten behandelt; in beiden Gruppen wurden die Patienten für mindestens 5 Tage und bis zu 22 Tagen (im Mittel 7 Tage) behandelt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten, die üblicherweise innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation der ersten Studienmedikation begonnen und über 90 ± 7 Tage durchgeführt wurde, wobei durch Dosisanpassungen ein INR-Wert von 2-3 angestrebt wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Kombination aus einem gesicherten, symptomatischen, nicht-tödlichen Rezidiv einer VTE und tödlichen VTE bis zum Tag 97. Die Therapie mit Fondaparinux erwies sich dabei als nicht unterlegen gegenüber unfraktioniertem Heparin (VTE Raten 3,8% bzw. 5,0%).

Größere Blutungen während der initialen Therapie wurden bei 1,3% der mit Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 1,1% der mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten beobachtet.

Eine Pilotstudie zur Dosisfindung und Pharmakokinetik mit Fondaparinux bei Kindern mit tiefer Venenthrombose

In einer offenen Studie wurde 24 pädiatrischen Patienten (n=10, Alter 1 bis ≤ 5 Jahre, Körpergewichtsbereich 8 - 20 kg; n=7, Alter 6 bis ≤ 12 Jahre, Körpergewichtsbereich 17 - 47 kg und n=7, Alter 13 bis ≤ 18 Jahre, Körpergewichtsbereich 47 - 130 kg) mit einer beim Eintritt in die Studie diagnostizierten venösen Thrombose Fondaparinux verabreicht. Die Mehrzahl der Patienten war spanischer Herkunft (67 %), und 58 % waren männlich. Fondaparinux wurde initial einmal täglich in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht subkutan injiziert, und die Dosis wurde adjustiert, um nach 4 Stunden eine Spitzenkonzentration von Fondaparinux-Natrium von 0,5 bis 1 mg/l zu erreichen. Die mittlere Behandlungsdauer in dieser Studie betrug 3,5 Tage. Die Mehrzahl der Patienten (88 %) erreichte die Zielkonzentration 4 Stunden nach der ersten Gabe von Fondaparinux. Bei zwei Patienten wurde über Blutungen während der Studie berichtet. Ein Patient erlitt eine hypertensive Enzephalopathie, die von einer intrakraniellen Blutung am Tag 5 der Therapie begleitet war und zu einem Absetzen von Fondaparinux führte. Über eine kleinere gastrointestinale Blutung bei einem weiteren Patienten am Tag 5 der Therapie, die zu einem zeitweiligen Absetzen von Fondaparinux führte, wurde ebenfalls berichtet. Aus dieser unkontrollierten Studie können keine Schlüsse auf die klinische Wirksamkeit gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde durch die Fondaparinux Plasmaspiegel, anhand der Anti-Xa-Aktivität, ermittelt. Nur Fondaparinux kann zur Kalibrierung des Anti-Xa-Assays verwendet werden (die internationalen Standards der Heparine und niedermolekularen Heparine sind hierfür nicht geeignet). Deshalb werden Fondaparinux-Konzentrationen in Milligramm (mg) ausgedrückt.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Fondaparinux vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100%). Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Fondaparinux 2,5 mg wird bei jungen, gesunden Probanden eine Peak-Plasmakonzentration (mittlere C_{\max} = 0,34 mg/l) 2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die halbmaximale Plasmakonzentration wird nach 25 Minuten erreicht.

Bei älteren gesunden Probanden ist die Pharmakokinetik von Fondaparinux nach subkutaner Anwendung in einem Bereich von 2-8 mg linear. Nach einmaliger täglicher Dosierung werden Steady-State-Plasma-Spiegel nach 3-4 Tagen mit einer 1,3fachen Erhöhung der C_{\max} und AUC erreicht.

Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten, die sich einer Hüftersatzoperation unterziehen und Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich erhalten, sind: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (h) – 2,8 (18%) und C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). Bei Hüftfrakturpatienten in höherem Alter beträgt die Steady-State-Plasmakonzentration C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Bei der Therapie der TVT und LE mit Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) einmal täglich in körperegewichtsadaptierten Dosierungen ist eine ähnliche Wirkstoffkonzentration innerhalb der Körpergewichtsgruppen gegeben. Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten mit einer VTE, die die empfohlene Dosierung von Fondaparinux einmal täglich erhielten, sind: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23%) T_{\max} (h) – 2,4 (8%) und C_{\min} (mg/l) – 0,52 (45%). Die assoziierten 5. und 95. Perzentilen für C_{\max} (mg/l) sind 0,97 und 1,92 und für C_{\min} (mg/l) 0,24 und 0,95.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Fondaparinux ist begrenzt (7-11 Liter). *In vitro* bindet Fondaparinux, abhängig von der Plasmakonzentration der entsprechenden Dosis, mit einer starken spezifischen Affinität an Antithrombin (98,6%-97,0% in dem Konzentrationsbereich von 0,5-2 mg/l). Fondaparinux bindet nicht signifikant an andere Plasmaproteine, einschließlich Plättchenfaktor 4 (PF 4).

Da Fondaparinux nicht signifikant an andere Plasmaproteine als Antithrombin bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneistoffen zu erwarten.

Biotransformation

Obwohl nicht vollständig untersucht, gibt es keine Hinweise darauf, dass Fondaparinux metabolisiert wird oder dass aktive Metabolite gebildet werden.

Fondaparinux beeinflusst *in vitro* nicht das CYP450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen von Fondaparinux *in vivo* mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung sind demzufolge nicht zu erwarten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 17 Stunden bei gesunden, jungen Probanden und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden. Fondaparinux wird unverändert über die Nieren (64-77%) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten - Es liegen begrenzte Daten für Kinder und Jugendliche vor (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten - Die Nierenfunktion kann mit zunehmendem Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten

> 75 Jahre, die nach einem orthopädischen Eingriff einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg erhalten hatten, war die geschätzte Plasmaclearance um den Faktor 1,2-1,4 niedriger als bei Patienten < 65 Jahre. Ähnliche Werte wurden bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und LE behandelt wurden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen - Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min) ist die Plasmaclearance bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min), die nach orthopädischem Eingriff einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg erhalten hatten, um den Faktor 1,2 – 1,4 geringer. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) ist sie im Durchschnitt 2fach geringer. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Plasmaclearance etwa 5fach niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten sind 29 Stunden bei Patienten mit mittelgradiger und 72 Stunden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Ähnliche Werte wurden bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und LE behandelt wurden.

Körpergewicht - Die Plasmaclearance von Fondaparinux erhöht sich mit dem Körpergewicht (9% Steigerung pro 10 kg Körpergewicht).

Geschlecht - Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Herkunft - Klinische Studien zur Ermittlung pharmakokinetischer Unterschiede in verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind bisher nicht durchgeführt worden. Allerdings zeigen Studien mit asiatischen, gesunden Probanden (Japaner) verglichen mit kaukasischen, gesunden Testpersonen kein verändertes pharmakokinetisches Profil. Ebenso konnten zwischen Patienten mit schwarzer und kaukasischer Herkunft mit größeren orthopädischen Eingriffen keine Unterschiede in der Plasmaclearance gezeigt werden.

Leberfunktionsstörungen - Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von Fondaparinux bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Kategorie B) waren die Gesamt- C_{max} - und AUC-Werte (d. h. gebunden und ungebunden) gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion um 22% bzw. 39% reduziert. Die niedrigeren Fondaparinux-Plasmaspiegel wurden einer reduzierten Bindung an ATIII infolge niedrigerer ATIII-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zugeschrieben, was gleichzeitig zu einer erhöhten renalen Clearance von Fondaparinux führt. Daher sind bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung unveränderte Konzentrationen von ungebundenem Fondaparinux zu erwarten. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten ist deshalb keine Dosisanpassung notwendig.

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität beruhen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Untersuchungen der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken, erbrachten jedoch keine adäquate Dokumentation des Sicherheitsbereichs, aufgrund der limitierten Exposition der untersuchten Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt worden sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaskolben mit einer 27 G x 12,7 mm Injektionsnadel, die von einem Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen verschlossen werden.

Arixtra 5 mg/0,4 ml ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen. Es gibt zwei Ausführungen der Fertigspritzen:

- eine Fertigspritze mit einem orangefarbenen Stempel und einem automatischen Sicherheitssystem
 - eine Fertigspritze mit einem orangefarbenen Stempel und einem manuellen Sicherheitssystem
- Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die subkutane Injektion wird in gleicher Weise durchgeführt wie mit einer herkömmlichen Spritze.

Parenterale Lösungen sollten vor der Anwendung auf Partikel und auf Farbveränderungen visuell geprüft werden.

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

Die Nadelschutzsysteme der Arixtra Fertigspritzen wurden konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Das Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/02/206/009-011, 018
EU/1/02/206/027
EU/1/02/206/028
EU/1/02/206/033

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung, Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 7,5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,6 ml Injektionslösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist daher nahezu natrium-frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von Erwachsenen mit tiefen Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolysse oder einer pulmonalen Embolektomie bedürfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 7,5 mg (Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg), appliziert als subkutane Injektion. Für Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 5 mg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg einmal täglich 10 mg.

Die Behandlung sollte mindestens 5 Tage durchgeführt und so lange fortgesetzt werden, bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist (International Normalised Ratio (INR) 2-3). Eine begleitende orale Antikoagulation sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, üblicherweise innerhalb von 72 Stunden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in den klinischen Studien betrug 7 Tage, und die klinische Erfahrung mit einer Therapie länger als 10 Tage ist limitiert.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten - Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da die Nierenfunktion mit steigendem Alter abnimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung - Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance: 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg einmal täglich erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen - Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patientengruppe nicht in Studien untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Patienten - Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Fondaparinux wird durch tiefe subkutane Injektion am liegenden Patienten angewendet. Die Injektionsstelle sollte wechseln zwischen der linken und rechten anterolateralen oder der linken und rechten posterolateralen Bauchwand. Um eine vollständige Entnahme des Arzneimittels aus der Fertigspritze zu gewährleisten, sollte die Luftblase in der Spritze vor der Injektion nicht entfernt werden. Die Injektionsnadel wird in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt. Die Hautfalte sollte während der Injektion festgehalten und der Stempel vollständig heruntergedrückt werden.

Für zusätzliche Hinweise für die Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fondaparinux ist nur zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär injizieren.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Fondaparinux bei der Therapie hämodynamisch instabiler Patienten vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten, die einer Thrombolyse, Embolektomie oder des Einsatzes eines Vena-cava-Filters bedürfen.

Hämorrhagien

Fondaparinux muss mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie beispielsweise Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombozytenzahl < 50.000/Mikroliter), aktiven Magen-Darm-Geschwüren und kurz zurückliegender intrakranieller Blutung oder kurz zurückliegenden operativen Eingriffen am Gehirn, am Rückenmark oder am Auge sowie bei speziellen Patientengruppen wie im Folgenden aufgeführt.

Wie auch andere Antikoagulanzen muss Fondaparinux mit Vorsicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Operation (< 3 Tage) angewendet werden und nur, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen können, dürfen nicht gleichzeitig mit Fondaparinux angewendet werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Desirudin, Fibrinolytika, GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Heparine, Heparinoide oder niedermolekulare Heparine (NMH). Wenn während der Behandlung einer venösen Thromboembolie (VTE) eine gleichzeitige Gabe von Vitamin-K-Antagonisten erforderlich ist, müssen die Angaben in Abschnitt 4.5 beachtet werden.

Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder Ticlopidin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.

Spinal-/Epiduralanästhesie

Bei Patienten, die Fondaparinux zur Therapie einer venösen Thromboembolie erhalten, sollten, anders als in der Prophylaxe, spinale/epidurale Anästhesieverfahren bei einem möglichen chirurgischen Eingriff nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Die ältere Bevölkerung hat ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da in der Regel mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt, können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die die empfohlene Dosis Fondaparinux zur Behandlung der TVT und LE erhielten, betrug die Inzidenz von Blutungen in den Altersgruppen: unter 65 Jahre 3,0%, 65 – 75 Jahre 4,5%, über 75 Jahre 6,5%. Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,5%, 3,6% und 8,3% und die Inzidenzen der mit der empfohlenen Dosis UFH behandelten Patienten mit LE lagen bei 5,5%, 6,6% und 7,4%. Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg sind die klinischen Erfahrungen mit Fondaparinux limitiert. Deshalb sollte Fondaparinux in der Dosierung 5 mg einmal täglich bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Das Risiko von Blutungen erhöht sich mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung. Fondaparinux wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten, die die empfohlene Dosis Fondaparinux zur Behandlung der TVT und LE erhielten, betrug die Inzidenz von Blutungen bei normaler Nierenfunktion 3,0% (34/1.132), bei leichter Nierenfunktionseinschränkung 4,4% (32/733), bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung 6,6% (21/318) und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung 14,5% (8/55). Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) und 11,1% (2/18) und die Inzidenzen bei Patienten mit LE, die mit der empfohlenen Dosis UFH behandelt wurden, lagen bei 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) und 10,7% (3/28).

Fondaparinux ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und darf bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsdauer sollte nicht die in den klinischen Studien untersuchte Zeitdauer überschreiten (im Durchschnitt 7 Tage, siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg einmal täglich erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Fondaparinux muss mit Vorsicht erfolgen, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux sollte bei Patienten mit einer HIT in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell nicht untersucht worden. Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt für gewöhnlich keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Latex-Allergie

Der Nadelschutz der Fertigspritze enthält Naturkautschuk, der bei gegenüber Latex empfindlich reagierenden Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Blutungsrisiko erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fondaparinux und Arzneimitteln, die zu einer verstärkten Blutungsneigung führen können (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien, die mit Fondaparinux durchgeführt wurden, kam es zu keinen pharmakokinetischen Interaktionen von oralen Antikoagulanzen (Warfarin) mit Fondaparinux. In Interaktionsstudien kam es bei einer Dosierung von 10 mg zu keiner Beeinflussung der INR-Werte von Warfarin.

Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure), nicht-steroidale Entzündungshemmer (Piroxicam) und Digoxin beeinflussen die Pharmakokinetik von Fondaparinux nicht. In Interaktionsstudien mit einer Dosierung von 10 mg wurde unter Acetylsalicylsäure oder Piroxicam weder die Blutungszeit beeinflusst, noch kam es zu Änderungen der Pharmakokinetik von Digoxin im Steady State.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor. In den durchgeführten Tierstudien wurden die Muttertiere nicht ausreichend exponiert. Daher sind die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Fondaparinux auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Fondaparinux sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Fondaparinux geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fondaparinux beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fondaparinux während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Fondaparinux durch den Säugling ist jedoch unwahrscheinlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor zur Auswirkung von Fondaparinux auf die menschliche Fertilität. Tierstudien zeigen keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Fondaparinux am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Blutungskomplikationen (an verschiedenen Stellen einschließlich seltene Fälle von intrakraniellen/intrazerebralen und retroperitonealen Blutungen). Daher sollte Fondaparinux bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Fondaparinux wurde untersucht bei:

- 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Prophylaxe von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen, die bis zu 14 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 Patienten, die wegen einer instabilen Angina pectoris (IA) oder eines akuten Koronarsyndroms (ACS) in Form eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 Patienten, die wegen eines ACS in Form eines Myokardinfarkts mit Strecken-Hebung (STEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 Patienten, die wegen venöser Thromboembolie behandelt wurden und Fondaparinux durchschnittlich 7 Tage lang erhielten (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml und Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen oder internistischen Zusammenhangs interpretiert werden. Das Profil unerwünschter Ereignisse, das im ACS-Studienprogramm berichtet wurde, ist mit den Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen, die für die VTE-Prophylaxe identifiziert wurden, konsistent.

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse MedDRA	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Postoperative Wundinfektionen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie, postoperative Blutungen, utero-vaginale Blutungen*, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatome, Zahnfleischblutungen, Purpura, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämarthrose*, okuläre Blutungen*, Blutergüsse*	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, anomale Thrombozyten, Gerinnungsstörungen	Retroperitoneale Blutungen*, Leberblutungen, intrakranielle/intrazerebrale Blutungen*

Systemorganklasse MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltener Berichte über Angioödeme, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktion)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hypokaliämie, Blutharnstoff erhöht (NPN erhöht) ^{1*}
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerz	Angst, Verwirrung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Vertigo
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberenzyme	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Fieber, Brustschmerzen, Wundsekretion	Reaktionen an der Injektionsstelle, Beinschmerzen, Ermüdung, Erröten, Synkope, Hitzewallungen, Genitalödeme

⁽¹⁾ NPN steht für Non-Protein-Nitrogen wie z. B. Harn, Harnsäure, Aminosäuren etc.

* Bei höheren Dosierungen von 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml und 10 mg/0,8 ml aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fondaparinux kann bei höheren Dosierungen als den empfohlenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Es gibt kein bekanntes Antidot zu Fondaparinux.

Bei Überdosierungen, die von Blutungskomplikationen begleitet sind, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Blutungsursache ermittelt werden. Die Einleitung einer geeigneten Behandlung, wie mechanische Blutstillung, Blutersatz, Frischplasmatransfusionen oder Plasmapherese sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Substanz.
ATC Code: B01AX05.

Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III (Antithrombin)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an Antithrombin verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die Antithrombin-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

In Therapiedosierungen hat Fondaparinux weder einen klinisch relevanten Einfluss auf Routine-Gerinnungstests, wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer aPTT-Verlängerung erhalten. Bei höheren Dosierungen kann eine leichte Verlängerung der aPTT auftreten. In Interaktionsstudien kam es bei einer Dosierung von 10 mg zu keiner signifikanten Beeinflussung der antikoagulatorischen Aktivität von Warfarin (INR-Werte).

Fondaparinux weist für gewöhnlich keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) auf. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Klinische Studien

Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux zur Therapie venöser Thromboembolien war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Therapie von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) nachzuweisen. Insgesamt 4.874 Patienten wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III untersucht.

Therapie tiefer Venenthrombosen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie bei Patienten mit einer nachgewiesenen akuten symptomatischen TVT wurde Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. einmal täglich mit Enoxaparin-Natrium 1 mg/kg s.c. zwei Mal täglich verglichen. Insgesamt wurden 2.192 Patienten behandelt; in beiden Gruppen wurden die Patienten für mindestens 5 Tage und bis zu 26 Tagen (im Mittel 7 Tage) behandelt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten, die üblicherweise innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation der ersten Studienmedikation begonnen und über 90 ± 7 Tage durchgeführt wurde, wobei durch Dosisanpassungen ein INR-Wert von 2-3 angestrebt wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war

eine Kombination aus einem gesicherten, symptomatischen, nicht-tödlichen Rezidiv einer VTE und tödlichen VTE bis zum Tag 97. Die Therapie mit Fondaparinux erwies sich dabei als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin (VTE Raten 3,9% bzw. 4,1%).

Größere Blutungen während der initialen Therapie wurden bei 1,1% der mit Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 1,2% der mit Enoxaparin behandelten Patienten beobachtet.

Therapie der Lungenembolie

Eine randomisierte, offene klinische Studie wurde bei Patienten mit einer nachgewiesenen akuten Lungenembolie durchgeführt. Die Diagnose wurde durch objektive Verfahren (Lungenscan, Pulmonalisangiographie oder Spiral-CT) bestätigt. Patienten, die einer Thrombolyse, einer Embolektomie, eines Vena-cava-Filters bedurften, wurden ausgeschlossen. Randomisierte Patienten durften mit unfraktioniertem Heparin (UFH) während der Screening-Phase vorbehandelt sein, jedoch wurden Patienten, die mehr als 24 Stunden in therapeutischer Dosierung antikoaguliert wurden oder einen unkontrollierten Bluthochdruck hatten, ausgeschlossen. Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. einmal täglich wurde mit unfraktioniertem Heparin (i.v.-Bolus von 5.000 I.E. gefolgt von einer kontinuierlichen i.v.-Infusion mit dem Ziel einer 1,5 – 2fachen aPTT-Verlängerung) verglichen. Insgesamt wurden 2.184 Patienten behandelt; in beiden Gruppen wurden die Patienten für mindestens 5 Tage und bis zu 22 Tagen (im Mittel 7 Tage) behandelt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten, die üblicherweise innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation der ersten Studienmedikation begonnen und über 90 ± 7 Tage durchgeführt wurde, wobei durch Dosisanpassungen ein INR-Wert von 2-3 angestrebt wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Kombination aus einem gesicherten, symptomatischen, nicht-tödlichen Rezidiv einer VTE und tödlichen VTE bis zum Tag 97. Die Therapie mit Fondaparinux erwies sich dabei als nicht unterlegen gegenüber unfraktioniertem Heparin (VTE Raten 3,8% bzw. 5,0%).

Größere Blutungen während der initialen Therapie wurden bei 1,3% der mit Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 1,1% der mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten beobachtet.

Eine Pilotstudie zur Dosisfindung und Pharmakokinetik mit Fondaparinux bei Kindern mit tiefer Venenthrombose

In einer offenen Studie wurde 24 pädiatrischen Patienten (n=10, Alter 1 bis ≤ 5 Jahre, Körpergewichtsbereich 8 - 20 kg; n=7, Alter 6 bis ≤ 12 Jahre, Körpergewichtsbereich 17 - 47 kg und n=7, Alter 13 bis ≤ 18 Jahre, Körpergewichtsbereich 47 - 130 kg) mit einer beim Eintritt in die Studie diagnostizierten venösen Thrombose Fondaparinux verabreicht. Die Mehrzahl der Patienten war spanischer Herkunft (67 %), und 58 % waren männlich. Fondaparinux wurde initial einmal täglich in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht subkutan injiziert, und die Dosis wurde adjustiert, um nach 4 Stunden eine Spitzenkonzentration von Fondaparinux-Natrium von 0,5 bis 1 mg/l zu erreichen. Die mittlere Behandlungsdauer in dieser Studie betrug 3,5 Tage. Die Mehrzahl der Patienten (88 %) erreichte die Zielkonzentration 4 Stunden nach der ersten Gabe von Fondaparinux. Bei zwei Patienten wurde über Blutungen während der Studie berichtet. Ein Patient erlitt eine hypertensive Enzephalopathie, die von einer intrakraniellen Blutung am Tag 5 der Therapie begleitet war und zu einem Absetzen von Fondaparinux führte. Über eine kleinere gastrointestinale Blutung bei einem weiteren Patienten am Tag 5 der Therapie, die zu einem zeitweiligen Absetzen von Fondaparinux führte, wurde ebenfalls berichtet. Aus dieser unkontrollierten Studie können keine Schlüsse auf die klinische Wirksamkeit gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde durch die Fondaparinux Plasmaspiegel, anhand der Anti-Xa-Aktivität, ermittelt. Nur Fondaparinux kann zur Kalibrierung des Anti-Xa-Assays verwendet werden (die internationalen Standards der Heparine und niedermolekularen Heparine sind hierfür nicht geeignet). Deshalb werden Fondaparinux-Konzentrationen in Milligramm (mg) ausgedrückt.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Fondaparinux vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100%). Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Fondaparinux 2,5 mg wird bei jungen, gesunden Probanden eine Peak-Plasmakonzentration (mittlere C_{\max} = 0,34 mg/l) 2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die halbmaximale Plasmakonzentration wird nach 25 Minuten erreicht.

Bei älteren gesunden Probanden ist die Pharmakokinetik von Fondaparinux nach subkutaner Anwendung in einem Bereich von 2-8 mg linear. Nach einmaliger täglicher Dosierung werden Steady-State-Plasma-Spiegel nach 3-4 Tagen mit einer 1,3fachen Erhöhung der C_{\max} und AUC erreicht.

Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten, die sich einer Hüftersatzoperation unterziehen und Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich erhalten, sind: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (h) – 2,8 (18%) und C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). Bei Hüftfrakturpatienten in höherem Alter beträgt die Steady-State-Plasmakonzentration C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Bei der Therapie der TVT und LE mit Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) einmal täglich in körperrgewichtsadaptierten Dosierungen ist eine ähnliche Wirkstoffkonzentration innerhalb der Körpergewichtsgruppen gegeben. Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten mit einer VTE, die die empfohlene Dosierung von Fondaparinux einmal täglich erhielten, sind: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23%) T_{\max} (h) – 2,4 (8%) und C_{\min} (mg/l) – 0,52 (45%). Die assoziierten 5. und 95. Perzentilen für C_{\max} (mg/l) sind 0,97 und 1,92 und für C_{\min} (mg/l) 0,24 und 0,95.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Fondaparinux ist begrenzt (7-11 Liter). *In vitro* bindet Fondaparinux, abhängig von der Plasmakonzentration der entsprechenden Dosis, mit einer starken spezifischen Affinität an Antithrombin (98,6%-97,0% in dem Konzentrationsbereich von 0,5-2 mg/l). Fondaparinux bindet nicht signifikant an andere Plasmaproteine, einschließlich Plättchenfaktor 4 (PF 4).

Da Fondaparinux nicht signifikant an andere Plasmaproteine als Antithrombin bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneistoffen zu erwarten.

Biotransformation

Obwohl nicht vollständig untersucht, gibt es keine Hinweise darauf, dass Fondaparinux metabolisiert wird oder dass aktive Metabolite gebildet werden.

Fondaparinux beeinflusst *in vitro* nicht das CYP450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen von Fondaparinux *in vivo* mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung sind demzufolge nicht zu erwarten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 17 Stunden bei gesunden, jungen Probanden und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden. Fondaparinux wird unverändert über die Nieren (64-77%) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten - Es liegen begrenzte Daten für Kinder und Jugendliche vor (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten - Die Nierenfunktion kann mit zunehmendem Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten

> 75 Jahre, die nach einem orthopädischen Eingriff einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg erhalten hatten, war die geschätzte Plasmaclearance um den Faktor 1,2-1,4 niedriger als bei Patienten < 65 Jahre. Ähnliche Werte wurden bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und LE behandelt wurden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen - Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min) ist die Plasmaclearance bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min), die nach orthopädischem Eingriff einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg erhalten hatten, um den Faktor 1,2 – 1,4 geringer. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) ist sie im Durchschnitt 2fach geringer. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Plasmaclearance etwa 5fach niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten sind 29 Stunden bei Patienten mit mittelgradiger und 72 Stunden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Ähnliche Werte wurden bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und LE behandelt wurden.

Körpergewicht - Die Plasmaclearance von Fondaparinux erhöht sich mit dem Körpergewicht (9% Steigerung pro 10 kg Körpergewicht).

Geschlecht - Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Herkunft - Klinische Studien zur Ermittlung pharmakokinetischer Unterschiede in verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind bisher nicht durchgeführt worden. Allerdings zeigen Studien mit asiatischen, gesunden Probanden (Japaner) verglichen mit kaukasischen, gesunden Testpersonen kein verändertes pharmakokinetisches Profil. Ebenso konnten zwischen Patienten mit schwarzer und kaukasischer Herkunft mit größeren orthopädischen Eingriffen keine Unterschiede in der Plasmaclearance gezeigt werden.

Leberfunktionsstörungen - Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von Fondaparinux bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Kategorie B) waren die Gesamt- C_{max} - und AUC-Werte (d. h. gebunden und ungebunden) gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion um 22% bzw. 39% reduziert. Die niedrigeren Fondaparinux-Plasmaspiegel wurden einer reduzierten Bindung an ATIII infolge niedrigerer ATIII-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zugeschrieben, was gleichzeitig zu einer erhöhten renalen Clearance von Fondaparinux führt. Daher sind bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung unveränderte Konzentrationen von ungebundenem Fondaparinux zu erwarten. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten ist deshalb keine Dosisanpassung notwendig.

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität beruhen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Untersuchungen der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken, erbrachten jedoch keine adäquate Dokumentation des Sicherheitsbereichs, aufgrund der limitierten Exposition der untersuchten Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt worden sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaskolben mit einer 27 G x 12,7 mm Injektionsnadel, die von einem Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen verschlossen werden.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen. Es gibt zwei Ausführungen der Fertigspritzen:

- eine Fertigspritze mit einem purpurroten Stempel und einem automatischen Sicherheitssystem
- eine Fertigspritze mit einem purpurroten Stempel und einem manuellen Sicherheitssystem

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die subkutane Injektion wird in gleicher Weise durchgeführt wie mit einer herkömmlichen Spritze.

Parenterale Lösungen sollten vor der Anwendung auf Partikel und auf Farbveränderungen visuell geprüft werden.

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

Die Nadelschutzsysteme der Arixtra Fertigspritzen wurden konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Das Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/02/206/012-014, 019
EU/1/02/206/029
EU/1/02/206/030
EU/1/02/206/034

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 10 mg/0,8 ml Injektionslösung, Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 10 mg Fondaparinux-Natrium in 0,8 ml Injektionslösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist daher nahezu natrium-frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von Erwachsenen mit tiefen Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolysse oder einer pulmonalen Embolektomie bedürfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt einmal täglich 7,5 mg (Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg), appliziert als subkutane Injektion. Für Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 5 mg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg einmal täglich 10 mg.

Die Behandlung sollte mindestens 5 Tage durchgeführt und so lange fortgesetzt werden, bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist (International Normalised Ratio (INR) 2-3). Eine begleitende orale Antikoagulation sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, üblicherweise innerhalb von 72 Stunden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in den klinischen Studien betrug 7 Tage, und die klinische Erfahrung mit einer Therapie länger als 10 Tage ist limitiert.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten - Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da die Nierenfunktion mit steigendem Alter abnimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung - Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance: 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg einmal täglich erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) darf Fondaparinux nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen - Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patientengruppe nicht in Studien untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Patienten - Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Fondaparinux wird durch tiefe subkutane Injektion am liegenden Patienten angewendet. Die Injektionsstelle sollte wechseln zwischen der linken und rechten anterolateralen oder der linken und rechten posterolateralen Bauchwand. Um eine vollständige Entnahme des Arzneimittels aus der Fertigspritze zu gewährleisten, sollte die Luftblase in der Spritze vor der Injektion nicht entfernt werden. Die Injektionsnadel wird in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt. Die Hautfalte sollte während der Injektion festgehalten und der Stempel vollständig heruntergedrückt werden.

Für zusätzliche Hinweise für die Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fondaparinux ist nur zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär injizieren.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Fondaparinux bei der Therapie hämodynamisch instabiler Patienten vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten, die einer Thrombolyse, Embolektomie oder des Einsatzes eines Vena-cava-Filters bedürfen.

Hämorrhagien

Fondaparinux muss mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie beispielsweise Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombozytenzahl < 50.000/Mikroliter), aktiven Magen-Darm-Geschwüren und kurz zurückliegender intrakranieller Blutung oder kurz zurückliegenden operativen Eingriffen am Gehirn, am Rückenmark oder am Auge sowie bei speziellen Patientengruppen wie im Folgenden aufgeführt.

Wie auch andere Antikoagulanzen muss Fondaparinux mit Vorsicht bei Patienten mit kürzlich zurückliegender Operation (< 3 Tage) angewendet werden und nur, wenn die Hämostase eingesetzt hat.

Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen können, dürfen nicht gleichzeitig mit Fondaparinux angewendet werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Desirudin, Fibrinolytika, GP Iib/IIIa Rezeptor-Antagonisten, Heparine, Heparinoide oder niedermolekulare Heparine (NMH). Wenn während der Behandlung einer venösen Thromboembolie (VTE) eine gleichzeitige Gabe von Vitamin-K-Antagonisten erforderlich ist, müssen die Angaben in Abschnitt 4.5 beachtet werden. Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Sulfinpyrazon oder

Ticlopidin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.

Spinal-/Epiduralanästhesie

Bei Patienten, die Fondaparinux zur Therapie einer venösen Thromboembolie erhalten, sollten, anders als in der Prophylaxe, spinale/epidurale Anästhesieverfahren bei einem möglichen chirurgischen Eingriff nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Die ältere Bevölkerung hat ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da in der Regel mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt, können ältere Patienten eine reduzierte Elimination und eine verlängerte Wirkung von Fondaparinux aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten, die die empfohlene Dosis Fondaparinux zur Behandlung der TVT und LE erhielten, betrug die Inzidenz von Blutungen in den Altersgruppen: unter 65 Jahre 3,0%, 65 – 75 Jahre 4,5%, über 75 Jahre 6,5%. Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,5%, 3,6% und 8,3% und die Inzidenzen der mit der empfohlenen Dosis UFH behandelten Patienten mit LE lagen bei 5,5%, 6,6% und 7,4%. Fondaparinux darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg sind die klinischen Erfahrungen mit Fondaparinux limitiert. Deshalb sollte Fondaparinux in der Dosierung 5 mg einmal täglich bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Das Risiko von Blutungen erhöht sich mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung. Fondaparinux wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten, die die empfohlene Dosis Fondaparinux zur Behandlung der TVT und LE erhielten, betrug die Inzidenz von Blutungen bei normaler Nierenfunktion 3,0% (34/1.132), bei leichter Nierenfunktionseinschränkung 4,4% (32/733), bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung 6,6% (21/318) und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung 14,5% (8/55). Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,3% (13/559), 4,6% (17/368), 9,7% (14/145) und 11,1% (2/18) und die Inzidenzen bei Patienten mit LE, die mit der empfohlenen Dosis UFH behandelt wurden, lagen bei 6,9% (36/523), 3,1% (11/352), 11,1% (18/162) und 10,7% (3/28).

Fondaparinux ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und darf bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsdauer sollte nicht die in den klinischen Studien untersuchte Zeitdauer überschreiten (im Durchschnitt 7 Tage, siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg einmal täglich erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Fondaparinux muss mit Vorsicht erfolgen, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux sollte bei Patienten mit einer HIT in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell

nicht untersucht worden. Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt für gewöhnlich keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Latex-Allergie

Der Nadelschutz der Fertigspritze enthält Naturkautschuk, der bei gegenüber Latex empfindlich reagierenden Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Blutungsrisiko erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fondaparinux und Arzneimitteln, die zu einer verstärkten Blutungsneigung führen können (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien, die mit Fondaparinux durchgeführt wurden, kam es zu keinen pharmakokinetischen Interaktionen von oralen Antikoagulanzen (Warfarin) mit Fondaparinux. In Interaktionsstudien kam es bei einer Dosierung von 10 mg zu keiner Beeinflussung der INR-Werte von Warfarin.

Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure), nicht-steroidale Entzündungshemmer (Piroxicam) und Digoxin beeinflussen die Pharmakokinetik von Fondaparinux nicht. In Interaktionsstudien mit einer Dosierung von 10 mg wurde unter Acetylsalicylsäure oder Piroxicam weder die Blutungszeit beeinflusst, noch kam es zu Änderungen der Pharmakokinetik von Digoxin im Steady State.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Schwangeren vor. In den durchgeführten Tierstudien wurden die Muttertiere nicht ausreichend exponiert. Daher sind die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Fondaparinux auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Fondaparinux sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Fondaparinux geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fondaparinux beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Fondaparinux während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Fondaparinux durch den Säugling ist jedoch unwahrscheinlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor zur Auswirkung von Fondaparinux auf die menschliche Fertilität. Tierstudien zeigen keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die unter Fondaparinux am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Blutungskomplikationen (an verschiedenen Stellen einschließlich seltene Fälle von intrakraniellen/intrazerebralen und retroperitonealen Blutungen). Daher sollte Fondaparinux bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Fondaparinux wurde untersucht bei:

- 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Prophylaxe von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten und bis zu 9 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen, die bis zu 14 Tage lang behandelt wurden (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml und Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 Patienten, die wegen einer instabilen Angina pectoris (IA) oder eines akuten Koronarsyndroms (ACS) in Form eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 Patienten, die wegen eines ACS in Form eines Myokardinfarkts mit Strecken-Hebung (STEMI) behandelt wurden (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 Patienten, die wegen venöser Thromboembolie behandelt wurden und Fondaparinux durchschnittlich 7 Tage lang erhielten (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml und Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen oder internistischen Zusammenhangs interpretiert werden. Das Profil unerwünschter Ereignisse, das im ACS-Studienprogramm berichtet wurde, ist mit den Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen, die für die VTE-Prophylaxe identifiziert wurden, konsistent.

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse MedDRA	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Postoperative Wundinfektionen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie, postoperative Blutungen, utero-vaginale Blutungen*, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatome, Zahnfleischblutungen, Purpura, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämarthrose*, okuläre Blutungen*, Blutergüsse*	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, anomale Thrombozyten, Gerinnungsstörungen	Retroperitoneale Blutungen*, Leberblutungen, intrakranielle/intrazerebrale Blutungen*

Systemorganklasse MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltener Berichte über Angioödeme, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktion)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Hypokaliämie, Blutharnstoff erhöht (NPN erhöht) ^{1*}
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerz	Angst, Verwirrung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Vertigo
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberenzyme	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Fieber, Brustschmerzen, Wundsekretion	Reaktionen an der Injektionsstelle, Beinschmerzen, Ermüdung, Erröten, Synkope, Hitzewallungen, Genitalödeme

⁽¹⁾ NPN steht für Non-Protein-Nitrogen wie z. B. Harn, Harnsäure, Aminosäuren etc.

* Bei höheren Dosierungen von 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml und 10 mg/0,8 ml aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fondaparinux kann bei höheren Dosierungen als den empfohlenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Es gibt kein bekanntes Antidot zu Fondaparinux.

Bei Überdosierungen, die von Blutungskomplikationen begleitet sind, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Blutungsursache ermittelt werden. Die Einleitung einer geeigneten Behandlung, wie mechanische Blutstillung, Blutersatz, Frischplasmatransfusionen oder Plasmapherese sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Substanz.
ATC Code: B01AX05.

Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III (Antithrombin)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an Antithrombin verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die Antithrombin-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

In Therapiedosierungen hat Fondaparinux weder einen klinisch relevanten Einfluss auf Routine-Gerinnungstests, wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer aPTT-Verlängerung erhalten. Bei höheren Dosierungen kann eine leichte Verlängerung der aPTT auftreten. In Interaktionsstudien kam es bei einer Dosierung von 10 mg zu keiner signifikanten Beeinflussung der antikoagulatorischen Aktivität von Warfarin (INR-Werte).

Fondaparinux weist für gewöhnlich keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) auf. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer HIT bei Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, erhalten.

Klinische Studien

Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux zur Therapie venöser Thromboembolien war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Therapie von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) nachzuweisen. Insgesamt 4.874 Patienten wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III untersucht.

Therapie tiefer Venenthrombosen

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie bei Patienten mit einer nachgewiesenen akuten symptomatischen TVT wurde Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. einmal täglich mit Enoxaparin-Natrium 1 mg/kg s.c. zwei Mal täglich verglichen. Insgesamt wurden 2.192 Patienten behandelt; in beiden Gruppen wurden die Patienten für mindestens 5 Tage und bis zu 26 Tagen (im Mittel 7 Tage) behandelt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten, die üblicherweise innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation der ersten Studienmedikation begonnen und über 90 ± 7 Tage durchgeführt wurde, wobei durch Dosisanpassungen ein INR-Wert von 2-3 angestrebt wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war

eine Kombination aus einem gesicherten, symptomatischen, nicht-tödlichen Rezidiv einer VTE und tödlichen VTE bis zum Tag 97. Die Therapie mit Fondaparinux erwies sich dabei als nicht unterlegen gegenüber Enoxaparin (VTE Raten 3,9% bzw. 4,1%).

Größere Blutungen während der initialen Therapie wurden bei 1,1% der mit Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 1,2% der mit Enoxaparin behandelten Patienten beobachtet.

Therapie der Lungenembolie

Eine randomisierte, offene klinische Studie wurde bei Patienten mit einer nachgewiesenen akuten Lungenembolie durchgeführt. Die Diagnose wurde durch objektive Verfahren (Lungenscan, Pulmonalisangiographie oder Spiral-CT) bestätigt. Patienten, die einer Thrombolyse, einer Embolektomie, eines Vena-cava-Filters bedurften, wurden ausgeschlossen. Randomisierte Patienten durften mit unfraktioniertem Heparin (UFH) während der Screening-Phase vorbehandelt sein, jedoch wurden Patienten, die mehr als 24 Stunden in therapeutischer Dosierung antikoaguliert wurden oder einen unkontrollierten Bluthochdruck hatten, ausgeschlossen. Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. einmal täglich wurde mit unfraktioniertem Heparin (i.v.-Bolus von 5.000 I.E. gefolgt von einer kontinuierlichen i.v.-Infusion mit dem Ziel einer 1,5 – 2fachen aPTT-Verlängerung) verglichen. Insgesamt wurden 2.184 Patienten behandelt; in beiden Gruppen wurden die Patienten für mindestens 5 Tage und bis zu 22 Tagen (im Mittel 7 Tage) behandelt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten, die üblicherweise innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation der ersten Studienmedikation begonnen und über 90 ± 7 Tage durchgeführt wurde, wobei durch Dosisanpassungen ein INR-Wert von 2-3 angestrebt wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Kombination aus einem gesicherten, symptomatischen, nicht-tödlichen Rezidiv einer VTE und tödlichen VTE bis zum Tag 97. Die Therapie mit Fondaparinux erwies sich dabei als nicht unterlegen gegenüber unfraktioniertem Heparin (VTE Raten 3,8% bzw. 5,0%).

Größere Blutungen während der initialen Therapie wurden bei 1,3% der mit Fondaparinux behandelten Patienten im Vergleich zu 1,1% der mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten beobachtet.

Eine Pilotstudie zur Dosisfindung und Pharmakokinetik mit Fondaparinux bei Kindern mit tiefer Venenthrombose

In einer offenen Studie wurde 24 pädiatrischen Patienten (n=10, Alter 1 bis ≤ 5 Jahre, Körpergewichtsbereich 8 - 20 kg; n=7, Alter 6 bis ≤ 12 Jahre, Körpergewichtsbereich 17 - 47 kg und n=7, Alter 13 bis ≤ 18 Jahre, Körpergewichtsbereich 47 - 130 kg) mit einer beim Eintritt in die Studie diagnostizierten venösen Thrombose Fondaparinux verabreicht. Die Mehrzahl der Patienten war spanischer Herkunft (67 %), und 58 % waren männlich. Fondaparinux wurde initial einmal täglich in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht subkutan injiziert, und die Dosis wurde adjustiert, um nach 4 Stunden eine Spitzenkonzentration von Fondaparinux-Natrium von 0,5 bis 1 mg/l zu erreichen. Die mittlere Behandlungsdauer in dieser Studie betrug 3,5 Tage. Die Mehrzahl der Patienten (88 %) erreichte die Zielkonzentration 4 Stunden nach der ersten Gabe von Fondaparinux. Bei zwei Patienten wurde über Blutungen während der Studie berichtet. Ein Patient erlitt eine hypertensive Enzephalopathie, die von einer intrakraniellen Blutung am Tag 5 der Therapie begleitet war und zu einem Absetzen von Fondaparinux führte. Über eine kleinere gastrointestinale Blutung bei einem weiteren Patienten am Tag 5 der Therapie, die zu einem zeitweiligen Absetzen von Fondaparinux führte, wurde ebenfalls berichtet. Aus dieser unkontrollierten Studie können keine Schlüsse auf die klinische Wirksamkeit gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde durch die Fondaparinux Plasmaspiegel, anhand der Anti-Xa-Aktivität, ermittelt. Nur Fondaparinux kann zur Kalibrierung des Anti-Xa-Assays verwendet werden (die internationalen Standards der Heparine und niedermolekularen Heparine sind hierfür nicht geeignet). Deshalb werden Fondaparinux-Konzentrationen in Milligramm (mg) ausgedrückt.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Fondaparinux vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100%). Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Fondaparinux 2,5 mg wird bei jungen, gesunden Probanden eine Peak-Plasmakonzentration (mittlere C_{\max} = 0,34 mg/l) 2 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die halbmaximale Plasmakonzentration wird nach 25 Minuten erreicht.

Bei älteren gesunden Probanden ist die Pharmakokinetik von Fondaparinux nach subkutaner Anwendung in einem Bereich von 2-8 mg linear. Nach einmaliger täglicher Dosierung werden Steady-State-Plasma-Spiegel nach 3-4 Tagen mit einer 1,3fachen Erhöhung der C_{\max} und AUC erreicht.

Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten, die sich einer Hüftersatzoperation unterziehen und Fondaparinux 2,5 mg einmal täglich erhalten, sind: C_{\max} (mg/l) – 0,39 (31%), T_{\max} (h) – 2,8 (18%) und C_{\min} (mg/l) – 0,14 (56%). Bei Hüftfrakturpatienten in höherem Alter beträgt die Steady-State-Plasmakonzentration C_{\max} (mg/l) – 0,50 (32%), C_{\min} (mg/l) – 0,19 (58%).

Bei der Therapie der TVT und LE mit Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) einmal täglich in körperrgewichtsadaptierten Dosierungen ist eine ähnliche Wirkstoffkonzentration innerhalb der Körpergewichtsgruppen gegeben. Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten mit einer VTE, die die empfohlene Dosierung von Fondaparinux einmal täglich erhielten, sind: C_{\max} (mg/l) – 1,41 (23%) T_{\max} (h) – 2,4 (8%) und C_{\min} (mg/l) – 0,52 (45%). Die assoziierten 5. und 95. Perzentilen für C_{\max} (mg/l) sind 0,97 und 1,92 und für C_{\min} (mg/l) 0,24 und 0,95.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Fondaparinux ist begrenzt (7-11 Liter). *In vitro* bindet Fondaparinux, abhängig von der Plasmakonzentration der entsprechenden Dosis, mit einer starken spezifischen Affinität an Antithrombin (98,6%-97,0% in dem Konzentrationsbereich von 0,5-2 mg/l). Fondaparinux bindet nicht signifikant an andere Plasmaproteine, einschließlich Plättchenfaktor 4 (PF 4).

Da Fondaparinux nicht signifikant an andere Plasmaproteine als Antithrombin bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneistoffen zu erwarten.

Biotransformation

Obwohl nicht vollständig untersucht, gibt es keine Hinweise darauf, dass Fondaparinux metabolisiert wird oder dass aktive Metabolite gebildet werden.

Fondaparinux beeinflusst *in vitro* nicht das CYP450-Enzymsystem (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4). Wechselwirkungen von Fondaparinux *in vivo* mit anderen Arzneistoffen über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung sind demzufolge nicht zu erwarten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 17 Stunden bei gesunden, jungen Probanden und etwa 21 Stunden bei gesunden, älteren Probanden. Fondaparinux wird unverändert über die Nieren (64-77%) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten - Es liegen begrenzte Daten für Kinder und Jugendliche vor (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten - Die Nierenfunktion kann mit zunehmendem Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten

> 75 Jahre, die nach einem orthopädischen Eingriff einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg erhalten hatten, war die geschätzte Plasmaclearance um den Faktor 1,2-1,4 niedriger als bei Patienten < 65 Jahre. Ähnliche Werte wurden bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und LE behandelt wurden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen - Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min) ist die Plasmaclearance bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min), die nach orthopädischem Eingriff einmal täglich Fondaparinux 2,5 mg erhalten hatten, um den Faktor 1,2 – 1,4 geringer. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) ist sie im Durchschnitt 2fach geringer. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Plasmaclearance etwa 5fach niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten sind 29 Stunden bei Patienten mit mittelgradiger und 72 Stunden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Ähnliche Werte wurden bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und LE behandelt wurden.

Körpergewicht - Die Plasmaclearance von Fondaparinux erhöht sich mit dem Körpergewicht (9% Steigerung pro 10 kg Körpergewicht).

Geschlecht - Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet.

Herkunft - Klinische Studien zur Ermittlung pharmakokinetischer Unterschiede in verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind bisher nicht durchgeführt worden. Allerdings zeigen Studien mit asiatischen, gesunden Probanden (Japaner) verglichen mit kaukasischen, gesunden Testpersonen kein verändertes pharmakokinetisches Profil. Ebenso konnten zwischen Patienten mit schwarzer und kaukasischer Herkunft mit größeren orthopädischen Eingriffen keine Unterschiede in der Plasmaclearance gezeigt werden.

Leberfunktionsstörungen - Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von Fondaparinux bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Kategorie B) waren die Gesamt- C_{max} - und AUC-Werte (d. h. gebunden und ungebunden) gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion um 22% bzw. 39% reduziert. Die niedrigeren Fondaparinux-Plasmaspiegel wurden einer reduzierten Bindung an ATIII infolge niedrigerer ATIII-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zugeschrieben, was gleichzeitig zu einer erhöhten renalen Clearance von Fondaparinux führt. Daher sind bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung unveränderte Konzentrationen von ungebundenem Fondaparinux zu erwarten. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten ist deshalb keine Dosisanpassung notwendig.

Die Pharmakokinetik von Fondaparinux wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität beruhen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Untersuchungen der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken, erbrachten jedoch keine adäquate Dokumentation des Sicherheitsbereichs, aufgrund der limitierten Exposition der untersuchten Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt worden sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaskolben mit einer 27 G x 12,7 mm Injektionsnadel, die von einem Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen verschlossen werden.

Arixtra 10 mg/0,8 ml ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen. Es gibt zwei Ausführungen der Fertigspritzen:

- eine Fertigspritze mit einem violetten Stempel und einem automatischen Sicherheitssystem
- eine Fertigspritze mit einem violetten Stempel und einem manuellen Sicherheitssystem

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die subkutane Injektion wird in gleicher Weise durchgeführt wie mit einer herkömmlichen Spritze.

Parenterale Lösungen sollten vor der Anwendung auf Partikel und auf Farbveränderungen visuell geprüft werden.

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

Die Nadelschutzsysteme der Arixtra Fertigspritzen wurden konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Das Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN

Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/02/206/015-017, 020

EU/1/02/206/031

EU/1/02/206/032

EU/1/02/206/035

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Frankreich

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze (0,3 ml) enthält 1,5 mg Fondaparinux-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex. Kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/206/005 - 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/006 - 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/007 - 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/008 - 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

EU/1/02/206/024 - 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/025 - 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/026 - 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

arixtra 1,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. Bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze (0,5 ml) enthält 2,5 mg Fondaparinux-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane oder intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex. Kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/206/001 - 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/002 - 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/003 - 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/004 - 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

EU/1/02/206/021 - 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/022 - 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/023 - 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

arixtra 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

s.c./i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 5 mg/0,4 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze (0,4 ml) enthält 5 mg Fondaparinux-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Körpergewicht unter 50 kg.

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex. Kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/206/009 - 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/010 - 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/011 - 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/018 - 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

EU/1/02/206/027 - 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/028 - 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/033 - 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

arixtra 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Arixtra 5 mg/0,4 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. Bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze (0,6 ml) enthält 7,5 mg Fondaparinux-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Körpergewicht 50-100 kg.

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex. Kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/206/012 - 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/013 - 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/014 - 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/019 - 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

EU/1/02/206/029 - 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/030 - 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/034 - 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

arixtra 7,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arixtra 10 mg/0,8 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze (0,8 ml) enthält 10 mg Fondaparinux-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

Injektionslösung, 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
Injektionslösung, 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Körpergewicht über 100 kg.

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex. Kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/206/015 - 2 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/016 - 7 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/017 - 10 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/020 - 20 Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem

EU/1/02/206/031 - 2 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/032 - 10 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem
EU/1/02/206/035 - 20 Fertigspritzen mit einem manuellen Sicherheitssystem

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

arixtra 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Arixtra 10 mg/0,8 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung Fondaparinux-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Arixtra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Arixtra beachten?
3. Wie ist Arixtra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Arixtra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Arixtra und wofür wird es angewendet?

Arixtra ist ein Arzneimittel, das hilft, die Bildung von Blutgerinnseln in den Gefäßen zu verhindern (*ein antithrombotisches Mittel*).

Arixtra enthält eine synthetische Substanz mit der Bezeichnung Fondaparinux-Natrium. Diese hindert den Blutgerinnungsfaktor Xa („Zehn-A“) daran, seine Wirkung im Blut zu entfalten und verhindert so, dass sich unerwünschte Blutgerinnsel (*Thrombosen*) in den Blutgefäßen bilden.

Arixtra wird angewendet, um:

- nach orthopädischen Operationen (wie beispielsweise Hüft- oder Knieoperationen) oder nach bauchchirurgischen Eingriffen die Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen der Beine oder der Lunge zu verhindern.
- die Bildung von Blutgerinnseln während und kurz nach einer Phase eingeschränkter Mobilität, auf Grund einer akuten Erkrankung zu verhindern.
- Blutgerinnsel, die sich in Blutgefäßen nahe an der Hautoberfläche der Beine befinden, zu behandeln (*oberflächliche Venenthrombosen*).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Arixtra beachten?

Arixtra darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie **allergisch** gegen Fondaparinux-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
 - wenn Sie **eine schwere Blutung haben**
 - wenn Sie **eine bakterielle Infektion des Herzens haben**
 - wenn Sie **eine sehr schwere Nierenerkrankung haben.**
- ➔ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Ansicht sind, dass einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft. In diesem Fall dürfen Sie Arixtra **nicht** anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Arixtra ist erforderlich:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Arixtra anwenden:

- **wenn bei Ihnen schon einmal während einer Behandlung mit Heparin oder Heparin-ähnlichen Arzneimitteln Komplikationen aufgetreten sind, die zu einem Rückgang der Zahl der Blutplättchen geführt haben (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)**
 - **wenn Sie ein Risiko einer unkontrollierten Blutungsneigung (*Hämorrhagie*) haben, einschließlich:**
 - **Magengeschwür**
 - **Störungen der Blutgerinnung**
 - **kurz zurückliegende Gehirnblutung (*intrakranielle Blutung*)**
 - **kurz zurückliegende operative Eingriffe** am Gehirn, Rückenmark oder Auge
 - **wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben**
 - **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben**
 - **wenn Sie 75 Jahre oder älter sind**
 - **wenn Sie weniger als 50 kg Körpergewicht haben.**
- ➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt**, wenn einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft.

Kinder und Jugendliche

Arixtra wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren untersucht.

Anwendung von Arixtra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies schließt Arzneimittel ein, die Sie ohne Rezept gekauft haben. Einige andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Arixtra beeinflussen oder können ihrerseits durch Arixtra beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Arixtra sollte schwangeren Frauen nicht verschrieben werden, es sei denn, es besteht eine klare Notwendigkeit. Es wird nicht empfohlen, während der Behandlung mit Arixtra zu stillen.

Wenn Sie **schwanger** sind oder **stillen**, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Arixtra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 23 mg pro Dosis und ist daher nahezu natriumfrei.

Die Arixtra Fertigspritze enthält Latex

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex, welches das Potential hat, bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, allergische Reaktionen hervorzurufen.

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eine Latex-Allergie haben, bevor Sie mit Arixtra behandelt werden.

3. Wie ist Arixtra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg einmal täglich, die jeden Tag etwa zur selben Zeit zu injizieren ist.

Sollten Sie eine Störung der Nierenfunktion haben, kann die Dosis auf 1,5 mg einmal täglich verringert werden.

Wie Arixtra angewendet wird

- Arixtra wird durch eine Injektion unter die Haut (*subkutan*) in eine Hautfalte der unteren Bauchregion gegeben. Die Fertigspritzen sind bereits mit der genauen Dosis, die Sie benötigen, vorgefüllt. Für die 2,5 und 1,5 mg Dosierungen gibt es verschiedene Fertigspritzen. **Eine Schritt-für-Schritt Gebrauchsanweisung ist auf der nächsten Seite enthalten.**
- Spritzen Sie Arixtra **nicht** in einen Muskel.

Wie lange soll Arixtra angewendet werden?

Wenden Sie Arixtra so lange an, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat, da Arixtra der Entwicklung schwerwiegender Komplikationen vorbeugt.

Wenn Sie eine größere Menge von Arixtra injiziert haben

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker so schnell wie möglich um Rat, da im Falle einer Überdosierung ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Wenn Sie die Anwendung von Arixtra vergessen haben

- **Holen Sie die Dosis nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie auf keinen Fall die doppelte Menge, um die vergessene Dosis nachzuholen.**
- **Bei Unklarheiten** fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Brechen Sie die Anwendung von Arixtra nicht ohne ärztlichen Rat ab

Wenn Sie die Behandlung vorzeitig selbstständig abbrechen, riskieren Sie die Bildung von Blutgerinnseln in Ihren Beinvenen oder in der Lunge. **Benachrichtigen Sie daher vor einem Abbruch unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gegebenheiten, auf die Sie achten müssen

Schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie): Diese sind sehr selten bei Patienten (bei bis zu 1 von 10.000), die Arixtra anwenden. Anzeichen beinhalten:

- Schwellungen, manchmal von Gesicht oder Mund (*Angioödem*), die Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen können
 - Kollaps.
- ➔ **Suchen Sie sofort einen Arzt auf**, wenn Sie diese Symptome bekommen. **Wenden Sie Arixtra nicht weiter an.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **mehr als 1 von 100 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- **Blutungen** (z. B. an der Operationsstelle, aus einem bestehenden Magengeschwür, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Husten von Blut, Augenblutung, Gelenkspaltblutungen, innere Blutungen in der Gebärmutter)
- **Lokalisierte Blutansammlung** (in beliebigem Organ/Körpergewebe)
- **Blutarmut** (ein Absinken der Anzahl roter Blutkörperchen)
- **Blaue Flecken**

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 100 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- Schwellungen (*Ödeme*)
- Krankheitsgefühl oder Kranksein (*Übelkeit oder Erbrechen*)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen
- Brustschmerzen
- Atemlosigkeit
- Hautausschlag oder Hautjucken
- Nässen der Operationswunde
- Fieber
- Rückgang oder Anstieg der Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung erforderlich sind)
- Anstieg einiger chemischer Substanzen (*Enzyme*), die von der Leber produziert werden.

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 1.000 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- Allergische Reaktionen (einschließlich Juckreiz, Schwellung, Hautausschlag)
- Innere Blutungen im Gehirn, in der Leber oder im Bauchraum
- Ängstlichkeit oder Verwirrung
- Ohnmachtsanfälle oder Schwindel, niedriger Blutdruck
- Benommenheit oder Müdigkeit
- Erröten
- Husten
- Beinschmerzen oder Magenschmerzen
- Durchfall oder Verstopfung
- Verdauungsstörung
- Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle
- Wundinfektion
- Anstieg des Bilirubins (von der Leber produzierte Substanz) im Blut
- Anstieg der Non-Protein-Nitrogen-Menge im Blut
- Verminderung von Kalium in Ihrem Blut
- Schmerzen im Oberbauch oder Sodbrennen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Arixtra aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf
- Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren
- Arixtra muss nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht:

- nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum
- wenn Sie Partikel in der Lösung feststellen oder die Lösung verfärbt ist
- wenn Sie eine Beschädigung der Fertigspritze bemerken
- wenn Sie eine Fertigspritze geöffnet haben und diese nicht unmittelbar verwenden.

Entsorgung der Fertigspritzen:

Entsorgen Sie Arzneimittel und Spritzen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Arixtra enthält

- Der Wirkstoff ist 1,5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,3 ml Injektionslösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung (siehe Abschnitt 2).

Arixtra enthält keine tierischen Produkte.

Wie Arixtra aussieht und Inhalt der Packung

Arixtra ist eine klare und farblose Injektionslösung, die in Fertigspritzen mit einem Sicherheitssystem erhältlich ist, welches Nadelstichverletzungen nach dem Gebrauch verhindert. Arixtra ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen (Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

Hersteller:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

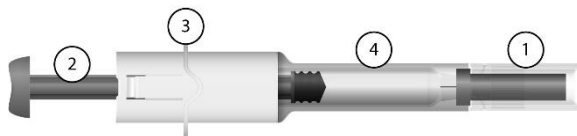
Ausführungen von Sicherheitsspritzen

Für Arixtra gibt es zwei Ausführungen von Sicherheitsspritzen, die entwickelt wurden, um vor Nadelstichverletzungen nach der Injektion zu schützen. Die eine Ausführung hat ein **automatisches** Sicherheitssystem und die andere ein **manuelles** Sicherheitssystem.

Teile der Spritze

- ① Nadelschutz
- ② Stempel
- ③ Fingergriff
- ④ Sicherheitszylinder

Bild 1: Spritze mit **automatischem** Sicherheitssystem



Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem

Bild 2: Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem

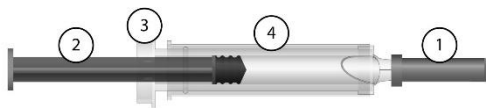
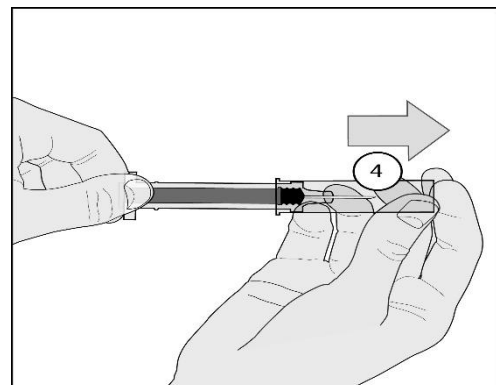


Bild 3: Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem mit **NACH GEBRAUCH** über die Nadel gezogenem Sicherheitszylinder



SCHRITT-FÜR-SCHRITT-ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG VON ARIXTRA

Hinweise für die Handhabung

Diese Anleitung gilt für beide Spritzenausführungen (automatisches und manuelles Sicherheitssystem). Falls die Hinweise für eine Spritzenausführung abweichen, wird dies ausdrücklich erwähnt.

1. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig mit Seife und Wasser. Anschließend Hände abtrocknen.

2. Entnehmen Sie die Spritze aus der Faltschachtel und überprüfen Sie, dass:

- das Verfalldatum nicht abgelaufen ist
- die Lösung klar und farblos ist und keine Partikel enthält
- die Spritze nicht geöffnet oder beschädigt ist

3. Setzen oder legen Sie sich in eine bequeme Position.

Wählen Sie eine Hautstelle in der unteren Bauchregion, jedoch mindestens 5 cm vom Nabel entfernt (Abbildung A).

Spritzen Sie abwechselnd in die linke oder rechte Seite der unteren Bauchregion. Dies wird dazu beitragen, die Unannehmlichkeiten an der Einstichstelle zu reduzieren. Sollte das Spritzen in die untere Bauchregion nicht möglich sein, bitten Sie eine Krankenschwester oder den Sie behandelnden Arzt um weitere Anweisungen.

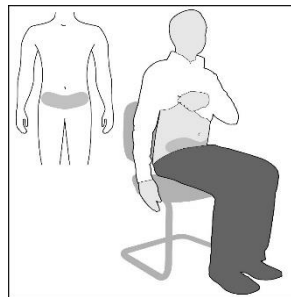


Abbildung A

4. Die gewählte Einstichstelle vorher mit einem Alkoholtupfer säubern.

5. Entfernen Sie den Nadelschutz, indem Sie diesen zuerst drehen (Abbildung B1) und anschließend gerade von der Spritze weg abziehen (Abbildung B2).

Entsorgen Sie den Nadelschutz.

Wichtiger Hinweis

- **Berühren Sie nicht die Injektionsnadel.** Vermeiden Sie vor der Injektion jeden Kontakt der Injektionsnadel mit anderen Oberflächen.
- In der Spritze befindet sich eine kleine Luftblase. **Versuchen Sie nicht, die Luftblase vor der Injektion aus der Spritze zu entfernen.** Ansonsten kann es sein, dass ein Teil des Arzneimittels verloren geht.

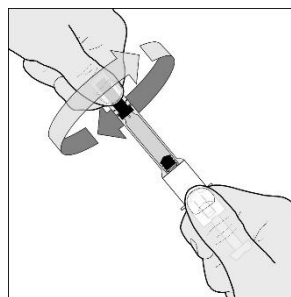


Abbildung B1

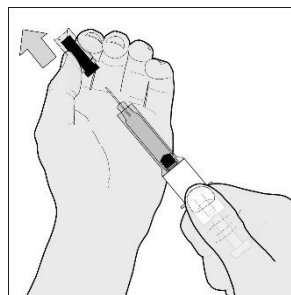


Abbildung B2

6. Bilden Sie nun durch vorsichtiges Zusammendrücken der Haut in der zuvor desinfizierten Hautregion eine Hautfalte. Halten Sie diese während der ganzen Injektion zwischen Ihrem Daumen und Zeigefinger fest (Abbildung C).

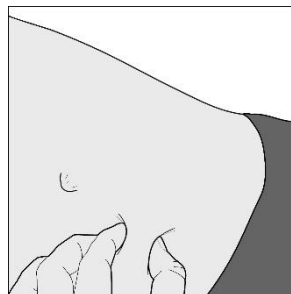


Abbildung C

7. Ergreifen Sie die Fertigspritze an dem Fingergriff.
Führen Sie die Injektionsnadel in ihrer ganzen Länge senkrecht in die Hautfalte ein (Abbildung D).

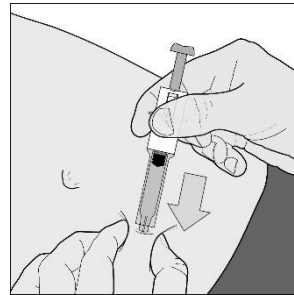


Abbildung D

8. Spritzen Sie den GESAMTEN Inhalt der Fertigspritze, indem Sie den Stempel vollständig herunterdrücken (Abbildung E).

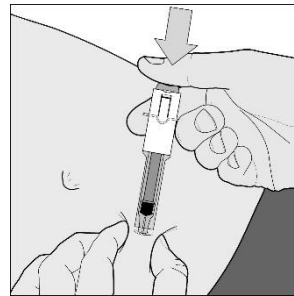


Abbildung E

Spritze mit automatischem Sicherheitssystem

9. Lassen Sie den Stempel los, und die Nadel wird automatisch aus der Haut in den Sicherheitszylinder zurückgezogen, wo diese dauerhaft fixiert ist (Abbildung F).

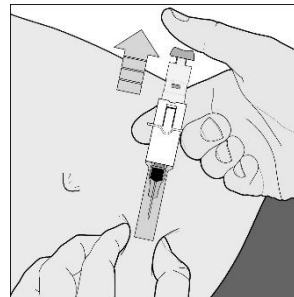


Abbildung F

Spritze mit manuellem Sicherheitssystem

9. Halten Sie nach der Injektion die Spritze mit einer Hand am Sicherheitszylinder fest und ziehen Sie mit der anderen Hand den Fingergriff fest zurück. Dadurch wird der Sicherheitszylinder entriegelt. Schieben Sie den Sicherheitszylinder über das Gehäuse der Spritze, bis er über der Nadel einrastet (siehe **Bild 3** am Anfang dieser Anleitung).

Die benutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall entsorgen.

Entsorgen Sie die benutzte Spritze gemäß den Anweisungen des Arztes oder Apothekers.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung Fondaparinux-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Arixtra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Arixtra beachten?
3. Wie ist Arixtra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Arixtra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Arixtra und wofür wird es angewendet?

Arixtra ist ein Arzneimittel, das hilft, die Bildung von Blutgerinnseln in den Gefäßen zu verhindern (*ein antithrombotisches Mittel*).

Arixtra enthält eine synthetische Substanz mit der Bezeichnung Fondaparinux-Natrium. Diese hindert den Blutgerinnungsfaktor Xa („Zehn-A“) daran, seine Wirkung im Blut zu entfalten und verhindert so, dass sich unerwünschte Blutgerinnsel (*Thrombosen*) in den Blutgefäßen bilden.

Arixtra wird angewendet, um:

- nach orthopädischen Operationen (wie beispielsweise Hüft- oder Knieoperationen) oder nach bauchchirurgischen Eingriffen die Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen der Beine oder der Lunge zu verhindern
- die Bildung von Blutgerinnseln während und kurz nach einer Phase eingeschränkter Mobilität auf Grund einer akuten Erkrankung zu verhindern
- einige Formen von Herzinfarkt und schwerer Angina pectoris zu behandeln (Schmerzen, die durch die Verengung von Arterien im Herzen verursacht werden)
- Blutgerinnsel, die sich in Blutgefäßen nahe an der Hautoberfläche der Beine befinden, zu behandeln (*oberflächliche Venenthrombosen*).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Arixtra beachten?

Arixtra darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie **allergisch** gegen Fondaparinux-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie **eine schwere Blutung haben**
- wenn Sie **eine bakterielle Infektion des Herzens haben**
- wenn Sie **eine sehr schwere Nierenerkrankung haben.**

➔ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Ansicht sind, dass einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft. In diesem Fall dürfen Sie Arixtra **nicht** anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Arixtra ist erforderlich:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Arixtra anwenden:

- **wenn bei Ihnen schon einmal während einer Behandlung mit Heparin oder Heparin-ähnlichen Arzneimitteln Komplikationen aufgetreten sind, die zu einem Rückgang der Zahl der Blutplättchen geführt haben (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)**
- **wenn Sie ein Risiko einer unkontrollierten Blutungsneigung (*Hämorrhagie*) haben, einschließlich:**
 - **Magengeschwür**
 - **Störungen der Blutgerinnung**
 - **kurz zurückliegende Gehirnblutung (*intrakranielle Blutung*)**
 - **kurz zurückliegende operative Eingriffe** am Gehirn, Rückenmark oder Auge
- **wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben**
- **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben**
- **wenn Sie 75 Jahre oder älter sind**
- **wenn Sie weniger als 50 kg Körpergewicht haben.**

➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt**, wenn einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft.

Kinder und Jugendliche

Arixtra wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren untersucht.

Anwendung von Arixtra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies schließt Arzneimittel ein, die Sie ohne Rezept gekauft haben. Einige andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Arixtra beeinflussen oder können ihrerseits durch Arixtra beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Arixtra sollte schwangeren Frauen nicht verschrieben werden, es sei denn, es besteht eine klare Notwendigkeit. Es wird nicht empfohlen, während der Behandlung mit Arixtra zu stillen.

Wenn Sie **schwanger** sind oder **stillen**, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Arixtra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 23 mg pro Dosis und ist daher nahezu natriumfrei.

Die Arixtra Fertigspritze kann Latex enthalten

Der Nadelschutz der Spritze kann Latex enthalten, welches das Potential hat, bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, allergische Reaktionen hervorzurufen.

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eine Latex-Allergie haben, bevor Sie mit Arixtra behandelt werden.

3. Wie ist Arixtra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg einmal täglich, die jeden Tag etwa zur selben Zeit zu injizieren ist.

Sollten Sie eine Störung der Nierenfunktion haben, kann die Dosis auf 1,5 mg einmal täglich verringert werden.

Wie Arixtra angewendet wird

- Arixtra wird durch eine Injektion unter die Haut (*subkutan*) in eine Hautfalte der unteren Bauchregion gegeben. Die Fertigspritzen sind bereits mit der genauen Dosis, die Sie benötigen, vorgefüllt. Für die 2,5 und 1,5 mg Dosierungen gibt es verschiedene Fertigspritzen. **Eine Schritt-für-Schritt Gebrauchsanweisung ist auf der nächsten Seite enthalten.** Um bestimmte Formen eines Herzinfarktes zu behandeln, kann ein Arzt die erste Dosis in eine Vene injizieren (*intravenös*).
- Spritzen Sie Arixtra **nicht** in einen Muskel.

Wie lange soll Arixtra angewendet werden?

Wenden Sie Arixtra so lange an, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat, da Arixtra der Entwicklung schwerwiegender Komplikationen vorbeugt.

Wenn Sie eine größere Menge von Arixtra injiziert haben

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker so schnell wie möglich um Rat, da im Falle einer Überdosierung ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Wenn Sie die Anwendung von Arixtra vergessen haben

- **Holen Sie die Dosis nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie auf keinen Fall die doppelte Menge, um die vergessene Dosis nachzuholen.**
- **Bei Unklarheiten** fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Brechen Sie die Anwendung von Arixtra nicht ohne ärztlichen Rat ab

Wenn Sie die Behandlung vorzeitig selbstständig abbrechen, riskieren Sie die Bildung von Blutgerinnseln in Ihren Beinvenen oder in der Lunge. **Benachrichtigen Sie daher vor einem Abbruch unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gegebenheiten, auf die Sie achten müssen

Schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie): Diese sind sehr selten bei Patienten (bei bis zu 1 von 10.000), die Arixtra anwenden. Anzeichen beinhalten:

- Schwellungen, manchmal von Gesicht oder Mund (*Angioödem*), die Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen können
 - Kollaps.
- ➔ **Suchen Sie sofort einen Arzt auf**, wenn Sie diese Symptome bekommen. **Wenden Sie Arixtra nicht weiter an.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **mehr als 1 von 100 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- **Blutungen** (z. B. an der Operationsstelle, aus einem bestehenden Magengeschwür, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Husten von Blut, Augenblutung, Gelenkspaltblutungen, innere Blutungen in der Gebärmutter)
- **Lokalisierte Blutansammlung** (in beliebigem Organ/Körpergewebe)
- **Blutarmut** (ein Absinken der Anzahl roter Blutkörperchen)
- **Blaue Flecken**

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 100 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- Schwellungen (*Ödeme*)
- Krankheitsgefühl oder Kranksein (*Übelkeit oder Erbrechen*)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen
- Brustschmerzen
- Atemlosigkeit
- Hautausschlag oder Hautjucken
- Nässen der Operationswunde
- Fieber
- Rückgang oder Anstieg der Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung erforderlich sind)
- Anstieg einiger chemischer Substanzen (*Enzyme*), die von der Leber produziert werden.

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 1.000 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- Allergische Reaktionen (einschließlich Juckreiz, Schwellung, Hautausschlag)
- Innere Blutungen im Gehirn, in der Leber oder im Bauchraum
- Ängstlichkeit oder Verwirrung
- Ohnmachtsanfälle oder Schwindel, niedriger Blutdruck
- Benommenheit oder Müdigkeit
- Erröten
- Husten
- Beinschmerzen oder Magenschmerzen
- Durchfall oder Verstopfung
- Verdauungsstörung
- Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle
- Wundinfektion
- Anstieg des Bilirubins (von der Leber produzierte Substanz) im Blut
- Anstieg der Non-Protein-Nitrogen-Menge im Blut
- Verminderung von Kalium in Ihrem Blut
- Schmerzen im Oberbauch oder Sodbrennen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Arixtra aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf
- Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren
- Arixtra muss nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht:

- nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum
- wenn Sie Partikel in der Lösung feststellen oder die Lösung verfärbt ist
- wenn Sie eine Beschädigung der Fertigspritze bemerken
- wenn Sie eine Fertigspritze geöffnet haben und diese nicht unmittelbar verwenden.

Entsorgung der Fertigspritzen:

Entsorgen Sie Arzneimittel und Spritzen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Arixtra enthält

- Der Wirkstoff ist 2,5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,5 ml Injektionslösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung (siehe Abschnitt 2).

Arixtra enthält keine tierischen Produkte.

Wie Arixtra aussieht und Inhalt der Packung

Arixtra ist eine klare und farblose Injektionslösung, die in Fertigspritzen mit einem Sicherheitssystem erhältlich ist, welches Nadelstichverletzungen nach dem Gebrauch verhindert. Arixtra ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen (Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

Hersteller:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

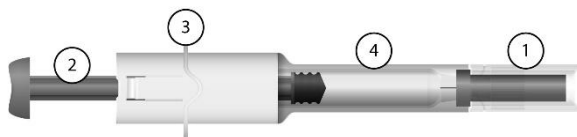
Ausführungen von Sicherheitsspritzen

Für Arixtra gibt es zwei Ausführungen von Sicherheitsspritzen, die entwickelt wurden, um vor Nadelstichverletzungen nach der Injektion zu schützen. Die eine Ausführung hat ein **automatisches** Sicherheitssystem und die andere ein **manuelles** Sicherheitssystem.

Teile der Spritze

- ① Nadelschutz
- ② Stempel
- ③ Fingergriff
- ④ Sicherheitszylinder

Bild 1: Spritze mit **automatischem** Sicherheitssystem



Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem

Bild 2: Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem

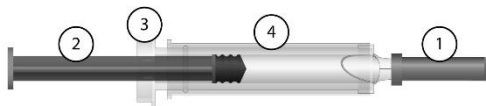
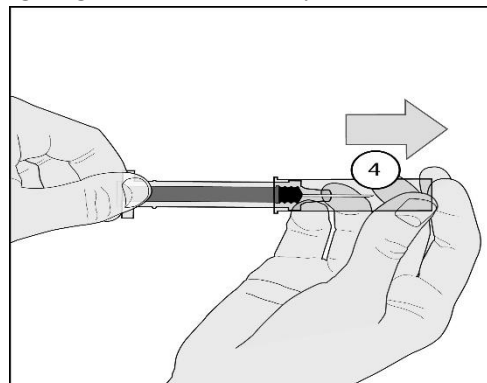


Bild 3: Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem mit **NACH GEBRAUCH** über die Nadel gezogenem Sicherheitszylinder



SCHRITT-FÜR-SCHRITT-ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG VON ARIXTRA

Hinweise für die Handhabung

Diese Anleitung gilt für beide Spritzenausführungen (automatisches und manuelles Sicherheitssystem). Falls die Hinweise für eine Spritzenausführung abweichen, wird dies ausdrücklich erwähnt.

1. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig mit Seife und Wasser. Anschließend Hände abtrocknen.

2. Entnehmen Sie die Spritze aus der Faltschachtel und überprüfen Sie, dass:

- das Verfalldatum nicht abgelaufen ist
- die Lösung klar und farblos ist und keine Partikel enthält
- die Spritze nicht geöffnet oder beschädigt ist

3. Setzen oder legen Sie sich in eine bequeme Position.

Wählen Sie eine Hautstelle in der unteren Bauchregion, jedoch mindestens 5 cm vom Nabel entfernt (Abbildung A).

Spritzen Sie abwechselnd in die linke oder rechte Seite der unteren Bauchregion. Dies wird dazu beitragen, die Unannehmlichkeiten an der Einstichstelle zu reduzieren. Sollte das Spritzen in die untere Bauchregion nicht möglich sein, bitten Sie eine Krankenschwester oder den Sie behandelnden Arzt um weitere Anweisungen.

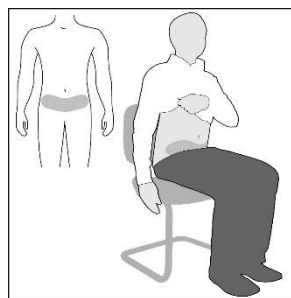


Abbildung A

4. Die gewählte Einstichstelle vorher mit einem Alkoholtupfer säubern.

5. Entfernen Sie den Nadelschutz, indem Sie diesen zuerst drehen (Abbildung B1) und anschließend gerade von der Spritze weg abziehen (Abbildung B2).

Entsorgen Sie den Nadelschutz.

Wichtiger Hinweis

- **Berühren Sie nicht die Injektionsnadel.** Vermeiden Sie vor der Injektion jeden Kontakt der Injektionsnadel mit anderen Oberflächen.
- In der Spritze befindet sich eine kleine Luftblase. **Versuchen Sie nicht, die Luftblase vor der Injektion aus der Spritze zu entfernen.** Ansonsten kann es sein, dass ein Teil des Arzneimittels verloren geht.

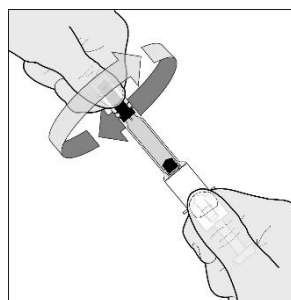


Abbildung B1

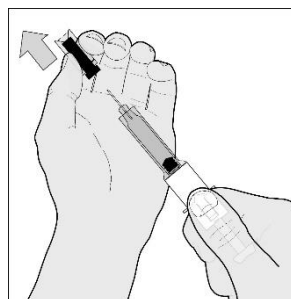


Abbildung B2

6. Bilden Sie nun durch vorsichtiges Zusammendrücken der Haut in der zuvor desinfizierten Hautregion eine Hautfalte. Halten Sie diese während der ganzen Injektion zwischen Ihrem Daumen und Zeigefinger fest (Abbildung C).

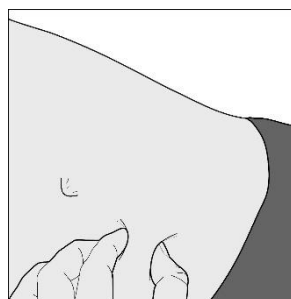


Abbildung C

7. Ergreifen Sie die Fertigspritze an dem Fingergriff.
Führen Sie die Injektionsnadel in ihrer ganzen Länge senkrecht in die Hautfalte ein. (Abbildung D).

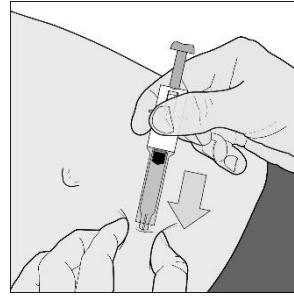


Abbildung D

8. Spritzen Sie den GESAMTEN Inhalt der Fertigspritze, indem Sie den Stempel vollständig herunterdrücken (Abbildung E).

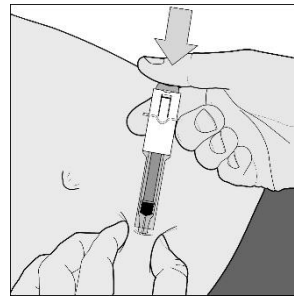


Abbildung E

Spritze mit automatischem Sicherheitssystem

9. Lassen Sie den Stempel los, und die Nadel wird automatisch aus der Haut in den Sicherheitszylinder zurückgezogen, wo diese dauerhaft fixiert ist (Abbildung F).

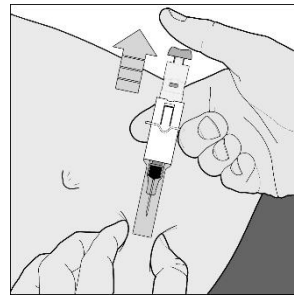


Abbildung F

Spritze mit manuellem Sicherheitssystem

9. Halten Sie nach der Injektion die Spritze mit einer Hand am Sicherheitszylinder fest und ziehen Sie mit der anderen Hand den Fingergriff fest zurück. Dadurch wird der Sicherheitszylinder entriegelt. Schieben Sie den Sicherheitszylinder über das Gehäuse der Spritze, bis er über der Nadel einrastet (siehe **Bild 3** am Anfang dieser Anleitung).

Die benutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall entsorgen.

Entsorgen Sie die benutzte Spritze gemäß den Anweisungen des Arztes oder Apothekers.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Arixtra 5 mg/0,4 ml Injektionslösung
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung
Arixtra 10 mg/0,8 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

- 1. Was ist Arixtra und wofür wird es angewendet?**
- 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Arixtra beachten?**
- 3. Wie ist Arixtra anzuwenden?**
- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
- 5. Wie ist Arixtra aufzubewahren?**
- 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

- 1. Was ist Arixtra und wofür wird es angewendet?**

Arixtra ist ein Arzneimittel zur Vorbeugung der Bildung sowie zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Gefäßen (*ein antithrombotisches Mittel*).

Arixtra enthält eine synthetische Substanz mit der Bezeichnung Fondaparinux-Natrium. Diese hindert den Blutgerinnungsfaktor Xa („Zehn-A“) daran, seine Wirkung im Blut zu entfalten und verhindert so, dass sich unerwünschte Blutgerinnsel (*Thrombosen*) in den Blutgefäßen bilden.

Arixtra wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einem Blutgerinnsel in den Gefäßen der Beine (*tiefe Venenthrombose*) **und/oder Lunge** (*Lungenembolie*).

- 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Arixtra beachten?**

Arixtra darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie **allergisch** gegen Fondaparinux-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
 - wenn Sie **eine schwere Blutung haben**
 - wenn Sie **eine bakterielle Infektion des Herzens haben**
 - wenn Sie **eine schwere Nierenerkrankung haben.**
- ➔ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Ansicht sind, dass einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft. In diesem Fall dürfen Sie Arixtra **nicht** anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Arixtra ist erforderlich:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Arixtra anwenden:

- **wenn bei Ihnen schon einmal während einer Behandlung mit Heparin oder Heparin-ähnlichen Arzneimitteln Komplikationen aufgetreten sind, die zu einem Rückgang der Zahl der Blutplättchen geführt haben (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)**
 - **wenn Sie ein Risiko einer unkontrollierten Blutungsneigung (Hämorrhagie) haben, einschließlich:**
 - **Magengeschwür**
 - **Störungen der Blutgerinnung**
 - **kurz zurückliegende Gehirnblutung (intrakranielle Blutung)**
 - **kurz zurückliegende operative Eingriffe** am Gehirn, Rückenmark oder Auge
 - **wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben**
 - **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben**
 - **wenn Sie 75 Jahre oder älter sind.**
- ➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt**, wenn einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft.

Kinder und Jugendliche

Arixtra wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren untersucht.

Anwendung von Arixtra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies schließt Arzneimittel ein, die Sie ohne Rezept gekauft haben. Einige andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Arixtra beeinflussen oder können ihrerseits durch Arixtra beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Arixtra sollte schwangeren Frauen nicht verschrieben werden, es sei denn, es besteht eine klare Notwendigkeit. Es wird nicht empfohlen, während der Behandlung mit Arixtra zu stillen.

Wenn Sie **schwanger** sind oder **stillen**, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Arixtra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 23 mg pro Dosis und ist daher nahezu natriumfrei.

Die Arixtra Fertigspritze enthält Latex

Der Nadelschutz der Spritze enthält Latex, welches das Potential hat, bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, allergische Reaktionen hervorzurufen.

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eine Latex-Allergie haben, bevor Sie mit Arixtra behandelt werden.

3. Wie ist Arixtra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Gewicht	Normale Dosierung
Unter 50 kg	5 mg einmal täglich
Zwischen 50 kg und 100 kg	7,5 mg einmal täglich
Über 100 kg	10 mg einmal täglich. Diese Dosis kann auf 7,5 mg täglich reduziert werden, wenn Sie eine mittelschwere Nierenerkrankung haben.

Sie sollten täglich zur selben Zeit injizieren.

Wie Arixtra angewendet wird

- Arixtra wird durch eine Injektion unter die Haut (*subkutan*) in eine Hautfalte der unteren Bauchregion gegeben. Die Fertigspritzen sind bereits mit der genauen Dosis, die Sie benötigen, vorgefüllt. Für die 5 mg, 7,5 mg und 10 mg Dosierungen gibt es verschiedene Fertigspritzen. **Eine Schritt-für-Schritt Gebrauchsanweisung ist auf der nächsten Seite enthalten.**
- Spritzen Sie Arixtra **nicht** in einen Muskel.

Wie lange soll Arixtra angewendet werden?

Wenden Sie Arixtra so lange an, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat, da Arixtra der Entwicklung schwerwiegender Komplikationen vorbeugt.

Wenn Sie eine größere Menge von Arixtra injiziert haben

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker so schnell wie möglich um Rat, da im Falle einer Überdosierung ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Wenn Sie die Anwendung von Arixtra vergessen haben

- **Holen Sie die Dosis nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie auf keinen Fall die doppelte Menge, um die vergessene Dosis nachzuholen.**
- **Bei Unklarheiten** fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Brechen Sie die Anwendung von Arixtra nicht ohne ärztlichen Rat ab

Wenn Sie die Behandlung vorzeitig selbstständig abbrechen, riskieren Sie die Bildung von Blutgerinnseln in Ihren Beinvenen oder Ihrer Lunge. **Benachrichtigen Sie daher vor einem Abbruch unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gegebenheiten, auf die Sie achten müssen

Schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie): Diese sind sehr selten bei Patienten (bei bis zu 1 von 10.000), die Arixtra anwenden. Anzeichen beinhalten:

- Schwellungen, manchmal von Gesicht oder Mund (*Angioödem*), die Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen können
 - Kollaps.
- ➔ **Suchen Sie sofort einen Arzt auf**, wenn Sie diese Symptome bekommen. **Wenden Sie Arixtra nicht weiter an.**

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bei **mehr als 1 von 100 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- **Blutungen** (z. B. an der Operationsstelle, aus einem bestehenden Magengeschwür, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Husten von Blut, Augenblutung, Gelenkspaltblutungen, innere Blutungen in der Gebärmutter)
- **Lokalisierte Blutansammlung** (in beliebigem Organ/Körpergewebe)
- **Blutarmut** (ein Absinken der Anzahl roter Blutkörperchen)
- **Blaue Flecken**

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 100 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- Schwellungen (*Ödeme*)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen
- Brustschmerzen
- Atemlosigkeit
- Hautausschlag oder Hautjucken
- Nässen der Operationswunde
- Fieber
- Krankheitsgefühl oder Kranksein (*Übelkeit oder Erbrechen*)
- Rückgang oder Anstieg der Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung erforderlich sind)
- Anstieg einiger chemischer Substanzen (*Enzyme*), die von der Leber produziert werden.

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 1.000 Patienten** auftreten, die mit Arixtra behandelt werden.

- Allergische Reaktionen (einschließlich Juckreiz, Schwellung, Hautausschlag)
- Innere Blutungen im Gehirn, in der Leber oder im Bauchraum
- Ängstlichkeit oder Verwirrung
- Ohnmachtsanfälle oder Schwindel, niedriger Blutdruck
- Benommenheit oder Müdigkeit
- Erröten
- Husten
- Schmerzen und Schwellung an der Einstichstelle
- Wundinfektion
- Anstieg der Non-Protein-Nitrogen-Menge im Blut
- Beinschmerzen oder Magenschmerzen
- Verdauungsstörung
- Durchfall oder Verstopfung
- Anstieg des Bilirubins (eine Substanz, die von der Leber produziert wird) im Blut
- Verminderung von Kalium in Ihrem Blut
- Schmerzen im Oberbauch oder Sodbrennen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Arixtra aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf
- Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren
- Arixtra muss nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht:

- nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum
- wenn Sie Partikel in der Lösung feststellen oder die Lösung verfärbt ist
- wenn Sie eine Beschädigung der Fertigspritze bemerken
- wenn Sie eine Fertigspritze geöffnet haben und diese nicht unmittelbar verwenden.

Entsorgung der Fertigspritzen:

Entsorgen Sie Arzneimittel und Spritzen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Arixtra enthält

Der Wirkstoff ist:

- 5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,4 ml Injektionslösung
- 7,5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,6 ml Injektionslösung
- 10 mg Fondaparinux-Natrium in 0,8 ml Injektionslösung

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung (siehe Abschnitt 2).

Arixtra enthält keine tierischen Produkte.

Wie Arixtra aussieht und Inhalt der Packung

Arixtra ist eine klare und farblose Injektionslösung, die in Fertigspritzen mit einem Sicherheitssystem erhältlich ist, welches Nadelstichverletzungen nach dem Gebrauch verhindert.

Arixtra ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen zugelassen (Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

Hersteller:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

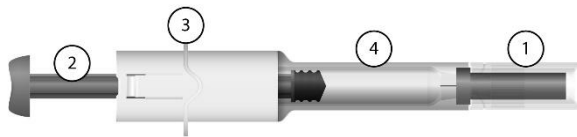
Ausführungen von Sicherheitsspritzen

Für Arixtra gibt es zwei Ausführungen von Sicherheitsspritzen, die entwickelt wurden, um vor Nadelstichverletzungen nach der Injektion zu schützen. Die eine Ausführung hat ein **automatisches** Sicherheitssystem und die andere ein **manuelles** Sicherheitssystem.

Teile der Spritze

- ① Nadelschutz
- ② Stempel
- ③ Fingergriff
- ④ Sicherheitszylinder

Bild 1: Spritze mit **automatischem** Sicherheitssystem



Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem

Bild 2: Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem

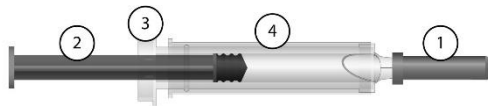
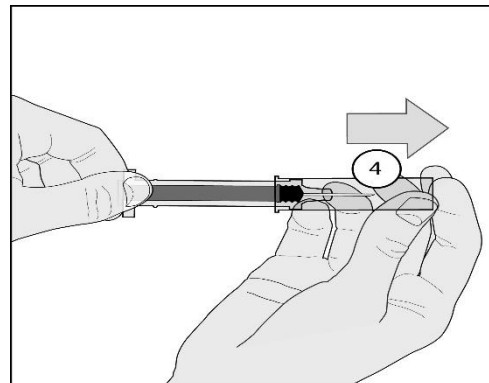


Bild 3: Spritze mit **manuellem** Sicherheitssystem mit **NACH GEBRAUCH** über die Nadel gezogenem Sicherheitszylinder



SCHRITT-FÜR-SCHRITT-ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG VON ARIXTRA

Hinweise für die Handhabung

Diese Anleitung gilt für beide Spritzenausführungen (automatisches und manuelles Sicherheitssystem). Falls die Hinweise für eine Spritzenausführung abweichen, wird dies ausdrücklich erwähnt.

1. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig mit Seife und Wasser. Anschließend Hände abtrocknen.

2. Entnehmen Sie die Spritze aus der Faltschachtel und überprüfen Sie, dass:

- das Verfalldatum nicht abgelaufen ist
- die Lösung klar und farblos ist und keine Partikel enthält
- die Spritze nicht geöffnet oder beschädigt ist.

3. Setzen oder legen Sie sich in eine bequeme Position.

Wählen Sie eine Hautstelle in der unteren Bauchregion, jedoch mindestens 5 cm vom Nabel entfernt (Abbildung A).

Spritzen Sie abwechselnd in die linke oder rechte Seite der unteren Bauchregion. Dies wird dazu beitragen, die Unannehmlichkeiten an der Einstichstelle zu reduzieren. Sollte das Spritzen in die untere Bauchregion nicht möglich sein, bitten Sie eine Krankenschwester oder den Sie behandelnden Arzt um weitere Anweisungen.

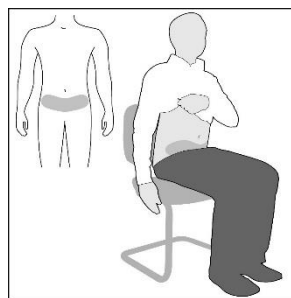


Abbildung A

4. Die gewählte Einstichstelle vorher mit einem Alkoholtupfer säubern.

5. Entfernen Sie den Nadelschutz, indem Sie diesen zuerst drehen (Abbildung B1) und anschließend gerade von der Spritze weg abziehen (Abbildung B2).

Entsorgen Sie den Nadelschutz.

Wichtiger Hinweis

- **Berühren Sie nicht die Injektionsnadel.** Vermeiden Sie vor der Injektion jeden Kontakt der Injektionsnadel mit anderen Oberflächen.
- In der Spritze befindet sich eine kleine Luftblase. **Versuchen Sie nicht, die Luftblase vor der Injektion aus der Spritze zu entfernen.** Ansonsten kann es sein, dass ein Teil des Arzneimittels verloren geht.

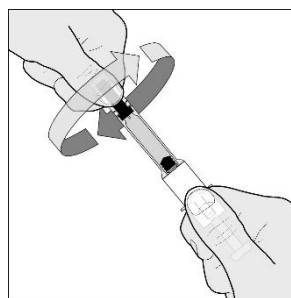


Abbildung B1

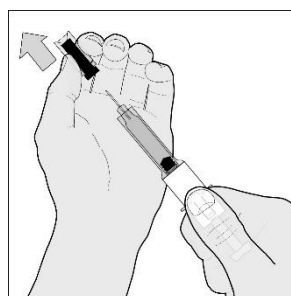


Abbildung B2

6. Bilden Sie nun durch vorsichtiges Zusammendrücken der Haut in der zuvor desinfizierten Hautregion eine Hautfalte. Halten Sie diese während der ganzen Injektion zwischen Ihrem Daumen und Zeigefinger fest (Abbildung C).

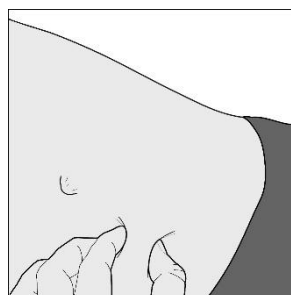


Abbildung C

7. Ergreifen Sie die Fertigspritze an dem Fingergriff.
Führen Sie die Injektionsnadel in ihrer ganzen Länge senkrecht in die Hautfalte ein (Abbildung D).

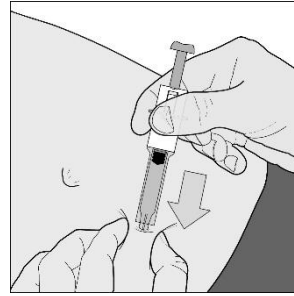


Abbildung D

8. Spritzen Sie den GESAMTEN Inhalt der Fertigspritze, indem Sie den Stempel vollständig herunterdrücken (Abbildung E).

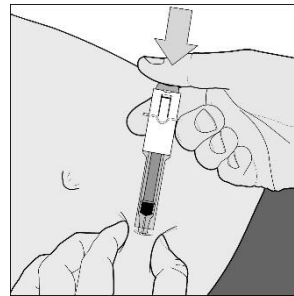


Abbildung E

Spritze mit automatischem Sicherheitssystem

9. Lassen Sie den Stempel los, und die Nadel wird automatisch aus der Haut in den Sicherheitszylinder zurückgezogen, wo diese dauerhaft fixiert ist (Abbildung F).

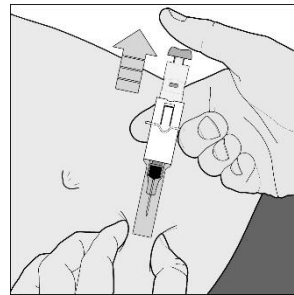


Abbildung F

Spritze mit manuellem Sicherheitssystem

9. Halten Sie nach der Injektion die Spritze mit einer Hand am Sicherheitszylinder fest und ziehen Sie mit der anderen Hand den Fingergriff fest zurück. Dadurch wird der Sicherheitszylinder entriegelt. Schieben Sie den Sicherheitszylinder über das Gehäuse der Spritze, bis er über der Nadel einrastet (siehe **Bild 3** am Anfang dieser Anleitung).

Die benutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall entsorgen.

Entsorgen Sie die benutzte Spritze gemäß den Anweisungen des Arztes oder Apothekers.