

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, appli-

ziert 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 unfractioniertes 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 unfractioniertes Heparin (UFH) gemäß Standardpraxis gegeben werden, unter Berücksichtigung des potentiellen Blutungsrisikos des Patienten einschließlich des Zeitraumes seit der letzten Fonda-

parinux-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 Hämostasie 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 Körper-

gewicht 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

se 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 Katheterthrombosen

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 Hämatoeme, 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 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. Bis heute konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Fondaparinux und dem Auftreten einer HIT hergestellt werden.

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 Antikoagulantien (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 Antikoagulantien

Im Falle einer Weiterbehandlung mit unfractioniertem 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 2,5 mg wurde untersucht bei:

- 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterzogen, bis zum 9. postoperativen Tag
- 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Behandlung von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden
- 1.407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten, bis zum 9. postoperativen Tag
- 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen bis zum 14. Tag
- 10.057 Patienten, die wegen IA oder NSTEMI ACS behandelt wurden
- 6.036 Patienten, die wegen eines STEMI ACS behandelt wurden.

Die in der VTE-Prophylaxe vom Prüfarzt berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Fondaparinux in Verbindung stehen, werden im Folgenden nach Häufigkeitsgruppen (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$) und Organeigenschaft, nach abnehmendem Schweregrad geordnet, aufgeführt; diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen und internistischen Zusammenhangs interpretiert werden.

Siehe Tabelle

Seit Markteinführung bzw. in anderen Studien wurde in seltenen Fällen von intrakraniellen/intrazerebralen und retroperitonealen Blutungen berichtet.

Das Profil unerwünschter Ereignisse, das im ACS-Studienprogramm berichtet wurde, ist mit den Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen, die für die VTE-Prophylaxe identifiziert wurden, konsistent.

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).

Organsystem	Nebenwirkungen bei Patienten nach größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten und/oder abdominalen Eingriffen	Nebenwirkungen bei internistischen Patienten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Selten:</i> postoperative Wundinfektionen	–
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Häufig:</i> postoperative Blutungen, Anämie <i>Gelegentlich:</i> Blutungen (Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatoeme), Thrombozytopenie, Purpura, Thrombozythämie, veränderte Blutplättchen, Gerinnungsstörungen	<i>Häufig:</i> Blutungen (Hämatome, Hämaturie, Hämoptysis, Zahnfleischblutungen) <i>Gelegentlich:</i> Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Selten:</i> allergische Reaktionen (einschließlich sehr seltene Berichte über Angioödem, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen)	–
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	<i>Selten:</i> Hypokaliämie	–
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Selten:</i> Ängstlichkeit, Somnolenz, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrung	–
<i>Gefäßerkrankungen</i>	<i>Selten:</i> Blutdruckabfall	–
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Selten:</i> Dyspnoe, Husten	<i>Gelegentlich:</i> Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen <i>Selten:</i> Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö	–
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	<i>Gelegentlich:</i> erhöhte Leberenzyme, Leberfunktionsstörung <i>Selten:</i> Hyperbilirubinämie	–
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Gelegentlich:</i> Rash, Pruritus	<i>Gelegentlich:</i> Rash, Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Gelegentlich:</i> Ödeme, periphere Ödeme, Fieber, Wundsekretion <i>Selten:</i> Brustschmerzen, Müdigkeit, Hitzewallungen, Beinschmerzen, Genitalödeme, Erröten, Synkope	<i>Gelegentlich:</i> Brustschmerzen

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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 Fak-

tors 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 keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie auf.

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, gastral, 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.

Endpunkte	Häufigkeit		Odds Ratio ¹ (95 % CI)	p-Wert
	Niedrig-dosiertes UFH N = 1024	Standard-dosiertes 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 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.

Siehe Tabelle

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 Streptokinasen). 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 \geq 50 bis < 80 ml/min) bzw. mittelgradige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \geq 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 Krebser-

krankung, 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 Wirksamkeitseffekt, 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, ge-

sunden 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 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 re-

duziert 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 Ga-

be 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 × 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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
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

08/2014

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Aspen Pharma Trading Limited
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt