

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 Thrombolyse 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 Tages-

dosis 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, Sulfipyrazon 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 Enoxaparinosis 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 Enoxaparin-Dosis 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 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 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 zur Therapie venöser Thromboembolien wurde bei 2.517 Patienten untersucht, die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 7 Tage. Die häufigsten Nebenwirkungen

waren Blutungskomplikationen (siehe Abschnitt 4.4).

Die 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 $< 1/100$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$) und Organzugehörigkeit, nach abnehmendem Schweregrad geordnet, aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Seit Markteinführung wurde in seltenen Fällen von Gastritis, Verstopfung, Diarrhö und Hyperbilirubinämie berichtet.

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 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.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Patienten, die wegen tiefer Venenthrombosen ¹ behandelt wurden
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig: Blutungen (gastrointestinal, Hämaturie, Hämatoeme, Nasenbluten, Hämoptyse, utero-vaginale Blutungen, Hämorrhose, okular, Purpura, Hautunterblutung) Gelegentlich: Anämie, Thrombozytopenie Selten: andere Blutungen (hepatisch, retroperitoneal, intrakraniell/intrazerebral), Thrombozythämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten: Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltene Berichte über Angioödem, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten: Erhöhung der nicht-eiweißgebundenen Stickstoffanteile (Npn) ²
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich: Kopfschmerz Selten: Benommenheit
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen Selten: Bauchschmerzen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich: Leberfunktionsstörung, erhöhte Leberenzyme
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Selten: erythematöser Hautausschlag, Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich: Schmerzen, Ödeme Selten: Reaktionen an der Injektionsstelle

¹ Einzelne AEs wurden nicht berücksichtigt, außer sie wurden als medizinisch relevant betrachtet.

² Npn steht für Non-Protein-Nitrogen wie z. B. Harn, Harnsäure, Aminosäuren, etc.

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

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 unfractioniertem Heparin (UFH) während der Screening-Phase vorbehandelt sein, jedoch wurden Patienten, die mehr als 24 Stunden in therapeuti-

scher 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 unfractioniertem 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 unfractioniertem 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 unfractioniertem 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 körpertypisch adaptierten 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 Ei-

weißbindung 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 × 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

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

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