

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Patienten, die sich größeren orthopädischen oder abdominalen Eingriffen unterziehen**

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

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

Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, bis das Risiko venöser Thromboembolien verringert ist, normalerweise bis zur vollständigen Mobilisation des Patienten, mindestens aber für 5 bis 9 Tage nach der

Operation. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei Patienten nach Hüftfraktur-Operation das Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien über den Tag 9 hinaus besteht. Bei diesen Patienten soll eine verlängerte Prophylaxe mit Fondaparinux über weitere 24 Tage angestrebt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

**Therapie oberflächlicher Venenthrombosen**

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

• **Patienten, die sich chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen unterziehen**

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

#### Besondere Patientengruppen

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

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

## Nierenfunktionsstörung

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

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

## Leberfunktionsstörungen

• **Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)** – Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patientengruppe nicht in Studien untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

• **Therapie oberflächlicher Venenthrombosen** – Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

## Niedriges Körpergewicht

• **Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)** – Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux nimmt mit sinkendem Körpergewicht ab. Daher sollte Fondaparinux bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

• **Therapie oberflächlicher Venenthrombosen** – Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fondaparinux bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

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

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

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

**Hämorrhagien**

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

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

mitteln behandelt werden, die das Blutungsrisiko erhöhen.

**Patienten mit oberflächlicher Venenthrombose**

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

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

**Spinal-/Epiduralanästhesie**

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

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

**Ältere Patienten**

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

**Patienten mit niedrigem Körpergewicht**

• **Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)** – Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux sinkt mit abnehmendem Körpergewicht. Fondaparinux darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

• **Therapie oberflächlicher Venenthrombosen** – Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg vor. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux bei diesen Pa-

tienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

**Nierenfunktionsstörungen**

• **Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)** – Fondaparinux wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen und venöse Thromboembolien (VTE). Bei diesen Patienten sollte Fondaparinux deshalb mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2). Es liegen begrenzte klinische Daten vor zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

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

**Schwere Leberfunktionsstörungen**

• **Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE)** – Eine Dosisanpassung für Fondaparinux ist nicht erforderlich. Dennoch muss die Anwendung von Fondaparinux mit Vorsicht erfolgen, da es zu einem erhöhten Blutungsrisiko auf Grund eines Mangels von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

• **Therapie oberflächlicher Venenthrombosen** – Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung vor. Daher wird die Anwendung von Fondaparinux zur Behandlung von oberflächlichen Venenthrombosen bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

**Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie**

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

**Latex-Allergie**

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

#### Weiterbehandlung mit anderen Antikoagulanzen

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Die Sicherheit von Fondaparinux wurde untersucht bei:

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

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

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

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 Ne-

benwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Substanz.

ATC Code: B01AX05

#### Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III (ATIII)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an ATIII verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die ATIII-vermittelte Inhibition von Faktor Xa. Die Inhibition 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 Routinegerinnungstests, wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. Allerdings wurden seltene Spontanberichte einer aPTT-Verlängerung erhalten.

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

#### Klinische Studien

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

Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Verhinderung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), z.B. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und



Systemorganklasse MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Postoperative Wundinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, postoperative Blutungen, utero-vaginale Blutungen*, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatoeme, Zahnfleischblutungen, Purpura, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämorrhose*, okuläre Blutungen*, Blutergüsse*	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, anomale Thrombozyten, Gerinnungsstörungen	Retroperitoneale Blutungen*, Leberblutungen, intrakranielle/ intrazerebrale Blutungen*
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion (einschließlich sehr seltener Berichte über Angioödeme, anaphylaktoide/ anaphylaktische Reaktion)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie, Blutharnstoff erhöht (NPN erhöht) <sup>1*</sup>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	Angst, Verwirrung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Vertigo
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen		Anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberenzyme	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Erythematöser Hautausschlag, Pruritus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Fieber, Brustschmerzen, Wundsekretion	Reaktionen an der Injektionsstelle, Beinschmerzen, Ermüdung, Erröten, Synkope, Hitzewallungen, Genitalödeme

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

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

Lungenembolien (LE) bei Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen, nachzuweisen. Über 8.000 Patienten (Hüftfraktur – 1.711, Hüftersatz – 5.829, größere Knieoperationen – 1.367) wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III untersucht. Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 mg Fondaparinux, Beginn postoperativ nach 6–8 Stunden, wurde mit der einmal täglichen Anwendung von 40 mg Enoxaparin, Beginn 12 Stunden präoperativ, oder der zweimal täglichen Anwendung von 30 mg Enoxaparin, Beginn 12–24 Stunden postoperativ, verglichen.

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

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

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

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

Größere Blutungen, alle im Operationsgebiet und nicht tödlich, wurden bei 8 (2,4 %) der mit Fondaparinux 2,5 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 2 (0,6 %) der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

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

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

In dieser Studie betrug die Inzidenz aller VTE 4,6 % (47/1.027) unter Fondaparinux gegenüber 6,1 % (62/1.021) unter Daltepa-

rin (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  $\geq 60$  Jahren ein, die voraussichtlich Bettruhe über mindestens 4 Tage benötigen und auf Grund einer Herzinsuffizienz NYHA III/IV und/oder akuten Atemwegserkrankung und/oder akuten infektiösen oder entzündlichen Erkrankung hospitalisiert waren. Fondaparinux reduzierte die Gesamtrate von VTE verglichen mit Placebo [18 Patienten (5,6 %) versus 34 Patienten (10,5 %)] signifikant. Die Mehrzahl der Ereignisse waren asymptomatische distale TVT. Weiterhin wurde unter Fondaparinux auch die Rate an tödlichen Lungenembolien [0 Patienten (0,0 %) versus 5 (1,2 %) Patienten] signifikant gesenkt. Größere Blutungen wurden in jeder Gruppe bei 1 Patient (0,2 %) beobachtet.

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

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

einer Komplikation einer intravenösen Infusion oder einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen.

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

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

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

### Verteilung

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

Da Fondaparinux nicht signifikant an andere Plasmaproteine als ATIII bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneimitteln 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 Arzneimitteln über eine gemeinsame CYP-Metabolisierung sind demzufolge nicht zu erwarten.

### Elimination

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

### Spezielle Patientengruppen

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

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

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

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

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

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

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

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

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure  
Natriumhydroxid

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoye Industrial Estate,  
Dublin 13,  
Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
21. März 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2023

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

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKT IN DEUTSCHLAND**

Deutschland:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel.: +49 800 0700 800

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt