

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.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, Fertigspritzen.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Arixtra beträgt ein Mal 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 so lange 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-Operationen das Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien über den Tag 9 hinaus besteht. Bei diesen Patienten soll eine verlängerte Prophylaxe mit Arixtra über weitere 24 Tage angestrebt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

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 muss der Zeitpunkt der ersten Arixtra-Injektion genau eingehalten werden.

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

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min sollte Arixtra nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 30 ml/min wird der Einsatz der Arixtra 1,5 mg-Dosierung empfohlen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min kann für die Kurzzeitprophylaxe die Anwendung der Arixtra 1,5 mg-Dosierung erwogen werden. Bei

diesem Patientenkollektiv sollte für die verlängerte Prophylaxe die Arixtra 1,5 mg-Dosierung als Alternative für die 2,5-mg-Dosierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen: Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Arixtra mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arixtra ist bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren nicht untersucht worden.

Art der Anwendung

Arixtra wird durch 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.

Siehe Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung“.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fondaparinux oder einem der sonstigen Bestandteile;
- aktive klinisch relevante Blutungen;
- akute bakterielle Endokarditis;
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Hämorrhagien:

Arixtra 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 Magendarm-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.

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, Sulfipyrazon oder Ticlopidin) und nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) müssen mit Vorsicht an-

gewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, ist eine enge Überwachung erforderlich.

Spinal-/Epiduralanästhesie:

Epidurale oder spinale Hämatomate, die zu einer längeren oder dauerhaften Paralyse führen können, können bei gleichzeitigem Einsatz von Arixtra und spinaler/epiduraler Anästhesie oder Spinalpunktion 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). Arixtra darf daher bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht: Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Elimination von Fondaparinux sinkt mit abnehmendem Körpergewicht. Arixtra darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen: Fondaparinux wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei diesen Patienten sollte Arixtra deshalb mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3).

Schwere Leberfunktionsstörungen: Eine Dosisanpassung für Arixtra ist nicht erforderlich. Dennoch muss die Anwendung von Arixtra 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).

Thrombozytopenie: Bis weitere Erfahrungen mit Arixtra vorliegen, ist eine Bestimmung der Thrombozytenzahl zu Beginn und zum Ende der Behandlung zu empfehlen. Dies ist besonders dann wichtig, wenn eine Weiterbehandlung mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin erfolgen soll. Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT II) vor. Daher darf Arixtra bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Orale Antikoagulanzen (Warfarin), Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure), nichtsteroidale Entzündungshemmer (Piroxicam) und Digoxin beeinflussen nicht die Pharmakokinetik von Arixtra. Die Dosierung von Arixtra (10 mg) in Interaktionsstudien war höher als die bei der zugelassenen Indi-

kation empfohlene Dosierung. Darüber hinaus beeinflusste Arixtra 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: Bei Fortführung der Prophylaxe mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin (NMH) sollte die erste Injektion im Allgemeinen einen Tag nach der letzten Arixtra-Anwendung erfolgen. Bei Weiterbehandlung mit einem oralen Antikoagulan sollte die Anwendung von Fondaparinux so lange fortgeführt werden, bis der Ziel-INR-Wert erreicht ist.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Arixtra auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht aussagekräftig. Arixtra sollte daher während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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 Arixtra durch den Säugling ist jedoch unwahrscheinlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Studien zur Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit oder zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Arixtra 2,5 mg wurde bei 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterziehen mussten, bis zum 9. postoperativen Tag und bei 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Behandlung von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden, untersucht.

Die vom Prüfarzt berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Arixtra in Verbindung stehen, werden im Folgenden nach Häufigkeitsgruppen (häufig: $\geq 1\%$ < 10 %, gelegentlich: $\geq 0,1\%$ < 1 %; selten $\geq 0,01\%$ < 0,1 %) und Organzugehörigkeit, nach abnehmendem Schweregrad geordnet, aufgeführt; diese Nebenwirkungen sollten vor dem Hintergrund des chirurgischen Eingriffs interpretiert werden.

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

Organsystem	Nebenwirkungen
Funktionsstörungen der roten Blutkörperchen	Häufig: Anämie
Thrombozyten, Blutungen und Gerinnungsstörungen	Häufig: Blutungen (Blutungen an der Operationsstelle, gastrointestinal, Hämaturie, pulmonal, Hämatome), Thrombozytopenie, Purpura Gelegentlich: Thrombozythämie
Periphere und zentralnervöse Störungen	Gelegentlich: Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz
Kardiovaskuläre Störungen, allgemein	Gelegentlich: Blutdruckabfall
Gastrointestinale Störungen	Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö
Leber- und Gallenwegs-Störungen	Häufig: veränderte Leberfunktionstests
Hautveränderungen	Gelegentlich: erythematöser Hautausschlag, Rash, Pruritus, Hautreaktionen an der Injektionsstelle
Allgemeine Störungen	Häufig: Ödeme Gelegentlich: Fieber, periphere Ödeme, Wundsekretion Selten: allergische Reaktionen

4.9 Überdosierung

Arixtra kann bei höheren Dosierungen als den empfohlenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.

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: B01 AX05.

Pharmakodynamische Wirkung

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter, selektiver Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa). Die antithrombotische Aktivität von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin-III-(AT III)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an AT III verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die AT-III-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 Arixtra 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.

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 Arixtra war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Arixtra 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 ein Mal tägliche Anwendung von 2,5 mg Arixtra, Beginn postoperativ nach 6–8 Stunden, wurde mit der ein Mal täglichen Anwendung von 40 mg Enoxaparin, Beginn 12 Stunden präoperativ, oder der zwei Mal täglichen Anwendung von 30 mg Enoxaparin, Beginn 12–24 Stunden postoperativ, verglichen.

In einer gepoolten Analyse der vier Phase-III-Studien führte Arixtra in der empfohlenen Dosierung – verglichen mit Enoxaparin – zu einer signifikanten Risikoreduktion venöser thromboembolischer Ereignisse um 54 % (95 % CI: 44 % bis 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 ein Mal 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 Arixtra 2,5 mg ein Mal täglich über 7 ± 1 Tag behandelt. Am Ende dieses Behandlungszeitraumes wurden 656 Patienten randomisiert und erhielten entweder für weitere 21 ± 2 Tage ein Mal täglich Arixtra 2,5 mg oder eine Placebo-Injektion. Mit Fondaparinux konnte die Rate von VTE gegenüber Placebo [3 Patienten (1,4 %) vs. 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 %) vs. 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 Arixtra 2,5 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 2 (0,6 %) der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach subkutaner Anwendung wird Fondaparinux vollständig und schnell resorbiert (absolute Bioverfügbarkeit 100 %). Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Arixtra 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 halb maximale 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 Arixtra 2,5 mg ein Mal 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, mit einer starken spezifischen Affinität an AT III (98,6 % bis 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 AT III bindet, sind keine Wechselwirkungen bezüglich der gegenseitigen Verdrängung aus der Eiweißbindung mit anderen Arzneistoffen zu erwarten.

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

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

Exkretion/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

Kinder: Die Anwendung von Arixtra bei Kindern wurde 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 war die geschätzte Plasmaclearance um den Faktor 1,2–1,4 niedriger als bei Patienten < 65 Jahre.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung: 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 < 20 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: Die Pharmakokinetik von Fondaparinux bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko beim Menschen. Da in den durchgeführten reproduktionstoxikologischen Studien die Mutteriere nicht ausreichend exponiert wurden, sind die Studienergebnisse nicht aussagekräftig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Arixtra-Fertigspritzen bestehen aus 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 mit einem automatischen Sicherheitssystem zugelassen. Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.

6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung

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

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollten vor der Anwendung auf Farbveränderungen und auf Partikel visuell geprüft werden.

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

Das automatische Nadelschutzsystem der Arixtra-Fertigspritze wurde konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

Nicht gebrauchte Spritzen oder Abfall sollten entsprechend den örtlich gültigen Vorschriften entsorgt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Sanofi-Synthelabo
174, avenue de France
75013 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/206/002 (7 Fertigspritzen)
EU/1/02/206/003 (10 Fertigspritzen)
EU/1/02/206/004 (20 Fertigspritzen)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. 3. 2002

10. STAND DER INFORMATION

November 2003

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCH-
LAND**

Sanofi-Synthelabo GmbH
Potsdamer Str. 8
10785 Berlin
Telefon: 0 30/25 75-20 00
Telefax: 0 30/25 75-20 01

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf