

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quixidar 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: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23mg) je Dosis und ist daher praktisch natrium-frei.

Die 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 Patienten, 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 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Patienten, die sich größeren orthopädischen oder abdominalen Eingriffen unterziehen

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux 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 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 ein Mal 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).

Besondere Patientengruppen

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

Die erste Fondaparinux-Injektion darf nicht vor Ablauf von 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs 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 Fondaparinux nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 30 ml/min wird der Einsatz der Fondaparinux 1,5 mg Dosierung empfohlen.

Basierend auf Ergebnissen eines pharmakokinetischen Modells kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min für die Kurzzeitprophylaxe die Anwendung der Fondaparinux 1,5 mg Dosierung erwogen werden. Bei diesem Patientenkollektiv sollte für die verlängerte Prophylaxe die Fondaparinux 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 Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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 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 $< 50.000/\text{Mikroliter}$), 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.

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.

Spinal-/Epiduralanästhesie:

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

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

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

Patienten mit niedrigem Körpergewicht: Patienten mit einem Körpergewicht $< 50 \text{ kg}$ 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).

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

Schwere Leberfunktionsstörungen: 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).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell nicht untersucht worden.

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 oralen Antikoagulans sollte die Anwendung von Fondaparinux so lange fortgeführt werden, bis der Ziel-INR-Wert erreicht ist.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fondaparinux 2,5 mg wurde bei 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterzogen, bis zum 9. postoperativen Tag, bei 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Behandlung von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden, bei 1407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten, bis zum 9. postoperativen Tag und bei 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen bis zum 14. Tag untersucht.

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

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

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

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: 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 Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

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

Fondaparinux weist keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit heparin-induzierter Thrombozytopenie auf.

Klinische Studien

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bis zum 9. postoperativen Tag bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten unterzogen haben: Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Verhinderung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) z.B. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen nachzuweisen. Über 8.000 Patienten (Hüftfraktur – 1.711, Hüftersatz – 5.829, größere Knieoperationen – 1.367) wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III untersucht. Die ein Mal tägliche Anwendung von 2,5 mg Fondaparinux, 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 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 Endpunktsereignisse 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 Fondaparinux 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 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 2927 Patienten über 7 ± 2 Tage entweder Fondaparinux 2,5 mg ein Mal täglich oder 5000 I.E. Dalteparin ein Mal täglich, mit einer präoperativen Injektion von 2500 I.E. und der ersten postoperativen Injektion von 2500 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 % (47/1027) unter Fondaparinux gegenüber 6,1 % (62/1021) unter Dalteparin (Odds Reduktion [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]). Die Differenz in den VTE-Raten, die nicht signifikant war, beruhte hauptsächlich auf einer Reduktion der asymptomatischen distalen TVT. Die Inzidenz symptomatischer TVT war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 6 Patienten (0,4 %) in der Fondaparinux-Gruppe versus 5 Patienten (0,3 %) in der Dalteparin-Gruppe. In der großen Untergruppe von Patienten, die sich einer Krebsoperation unterziehen mussten (69 % der Patientenpopulation), betrug die VTE-Rate 4,7 % in der Fondaparinux-Gruppe versus 7,7 % in der Dalteparin-Gruppe.

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

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

Größere Blutungen wurden in jeder Gruppe bei 1 Patient (0,2%) beobachtet.

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 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 das 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.

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 Fondaparinux bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten: Die Nierenfunktion kann mit zunehmenden 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: 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 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 Sonstige 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

2 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Quixidar ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen mit einem gelben automatischen Sicherheitssystem zugelassen. Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.

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.

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 Quixidar Fertigspritze wurde konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

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

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/207/005-008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23mg) je Dosis und ist daher praktisch natrium-frei.

Die 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 Patienten, 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 Patienten, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und vorraussichtlich 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 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Patienten, die sich größeren orthopädischen oder abdominalen Eingriffen unterziehen

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux 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 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 ein Mal 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).

Besondere Patientengruppen

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

Die erste Fondaparinux-Injektion darf nicht vor Ablauf von 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs 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 Fondaparinux nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 30 ml/min wird der Einsatz der Fondaparinux 1,5 mg Dosierung empfohlen.

Basierend auf Ergebnissen eines pharmakokinetischen Modells kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min für die Kurzzeitprophylaxe die Anwendung der Fondaparinux 1,5 mg Dosierung erwogen werden. Bei diesem Patientenkollektiv sollte für die verlängerte Prophylaxe die Fondaparinux 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 Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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 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 $< 50.000/\text{Mikroliter}$), 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.

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.

Spinal-/Epiduralanästhesie:

Nach größeren orthopädischen Eingriffen können bei gleichzeitigem Einsatz von Fondaparinux und spinaler/epiduraler Anästhesie oder Spinalpunktion epidurale oder spinale Hämatoome, 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: Patienten mit einem Körpergewicht $< 50 \text{ kg}$ 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).

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

Schwere Leberfunktionsstörungen: 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).

Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie

Fondaparinux bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt keine Kreuzreaktion mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fondaparinux bei Patienten mit HIT Typ II ist formell nicht untersucht worden.

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 oralen Antikoagulans sollte die Anwendung von Fondaparinux so lange fortgeführt werden, bis der Ziel-INR-Wert erreicht ist.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fondaparinux 2,5 mg wurde bei 3.595 Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten unterzogen, bis zum 9. postoperativen Tag, bei 327 Patienten nach Hüftfraktur-Operationen, die nach einer initialen Behandlung von 1 Woche weitere 3 Wochen behandelt wurden, bei 1407 Patienten, die sich einem abdominalen Eingriff unterziehen mussten, bis zum 9. postoperativen Tag und bei 425 internistischen Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Komplikationen bis zum 14. Tag untersucht.

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

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

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

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: 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 Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

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

Fondaparinux weist keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit heparin-induzierter Thrombozytopenie auf.

Klinische Studien

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bis zum 9. postoperativen Tag bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten unterzogen haben: Das klinische Studienprogramm von Fondaparinux war darauf angelegt, die Wirksamkeit von Fondaparinux bei der Verhinderung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) z.B. proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Patienten mit größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen nachzuweisen. Über 8.000 Patienten (Hüftfraktur – 1.711, Hüftersatz – 5.829, größere Knieoperationen – 1.367) wurden in kontrollierten klinischen Studien der Phase II und III untersucht. Die ein Mal tägliche Anwendung von 2,5 mg Fondaparinux, 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 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 Endpunktsereignisse 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 Fondaparinux 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 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 2927 Patienten über 7 ± 2 Tage entweder Fondaparinux 2,5 mg ein Mal täglich oder 5000 I.E. Dalteparin ein Mal täglich, mit einer präoperativen Injektion von 2500 I.E. und der ersten postoperativen Injektion von 2500 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 % (47/1027) unter Fondaparinux gegenüber 6,1 % (62/1021) unter Dalteparin (Odds Reduktion [95 % CI] = -25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]). Die Differenz in den VTE-Raten, die nicht signifikant war, beruhte hauptsächlich auf einer Reduktion der asymptomatischen distalen TVT. Die Inzidenz symptomatischer TVT war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 6 Patienten (0,4 %) in der Fondaparinux-Gruppe versus 5 Patienten (0,3 %) in der Dalteparin-Gruppe. In der großen Untergruppe von Patienten, die sich einer Krebsoperation unterziehen mussten (69 % der Patientenpopulation), betrug die VTE-Rate 4,7 % in der Fondaparinux-Gruppe versus 7,7 % in der Dalteparin-Gruppe.

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

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

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 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 das 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.

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 Fondaparinux bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten: Die Nierenfunktion kann mit zunehmenden 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: 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 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 Sonstige 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

2 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Quixidar ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen mit einem blauen automatischen Sicherheitssystem zugelassen. Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.

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.

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 Quixidar Fertigspritze wurde konzipiert, um Nadelstichverletzungen zu vermeiden.

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

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/207/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quixidar 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: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis und ist daher praktisch natrium-frei.

Die 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 tiefer Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolyse oder einer pulmonalen Embolektomie bedürfen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt ein Mal 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 ein Mal täglich 5 mg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg ein Mal täglich 10 mg.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance: 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg ein Mal 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: Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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, darf 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 sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Hämorrhagien:

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

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

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

Spinal-/Epiduralanästhesie:

Bei Patienten, die Fondaparinux zur Therapie einer venösen Thromboembolie erhalten, sollten, anders

als in der Prophylaxe, spinale/epidurale Anästhesieverfahren bei einem möglichen chirurgischen Eingriff nicht angewendet werden.

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

Patienten mit niedrigem Körpergewicht: Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg sind die klinischen Erfahrungen mit Fondaparinux limitiert. Deshalb sollte Fondaparinux in der Dosierung 5 mg ein Mal täglich bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 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 % (34/1132), bei leichter Nierenfunktionseinschränkung 4,4 % (32/733), bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung 6,6 % (21/318) und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung 14,5 % (8/55). Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten betrugen 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) und 11,1 % (2/18) und die Inzidenzen bei Patienten mit LE, die mit der empfohlenen Dosis UFH behandelt wurden lagen bei 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) und 10,7 % (3/28).

Fondaparinux ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und darf bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 – 50 ml/min) nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsdauer sollte nicht die in den klinischen Studien untersuchte Zeitdauer überschreiten (im Durchschnitt 7 Tage, siehe Abschnitt 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 bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt keine Kreuzreaktivität mit Serum von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fondaparinux wurde nicht ausdrücklich bei Patienten mit HIT II untersucht.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien, die mit Fondaparinux durchgeführt wurden, kam es zu keinen pharmakokinetischen Interaktion 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 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 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.

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.

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 Unbedenklichkeit 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 $\geq 1/100 - < 1/10$; Gelegentlich $\geq 1/1.000 - < 1/100$; Selten $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$; Sehr selten $< 1/10.000$) und Organzugehörigkeit, nach abnehmendem Schweregrad geordnet, aufgeführt.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Patienten, die wegen tiefer Venenthrombosen ¹ behandelt wurden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig: Blutungen (gastrointestinal, Hämaturie, Hämatome, Nasenbluten, Hämoptyse, utero-vaginale Blutungen, Hämarthrose, okular, Purpura, Hautunterblutung) Gelegentlich: Anämie, Thrombozytopenie Selten: andere Blutungen (hepatisch, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten: Erhöhung der nicht-eiweißgebundenen Stickstoffanteile (Npn) ²
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Kopfschmerz Selten: Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen,
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich: Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: erythematöser Hautausschlag,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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.

4.9 Überdosierung

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

Der vorgeschlagene 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 (Antithrombin)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an Antithrombin verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die Antithrombin-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert

dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

In Therapiedosierungen hat Fondaparinux weder einen klinisch relevanten Einfluss auf Routine-Gerinnungstests wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. 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. ein Mal 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 therapeutischer Dosierung antikoaguliert wurden oder einen unkontrollierten Bluthochdruck hatten, ausgeschlossen. Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. ein Mal 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 unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten beobachtet.

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) ein Mal täglich in körperlsgewichtsadaptierten Dosierungen ist eine ähnliche Wirkstoffkonzentration innerhalb der Körpergewichtsguppen gegeben. Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten mit einer VTE die die empfohlene Dosierung von Fondaparinux ein Mal täglich erhielten sind: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %) $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) und $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Die assoziierten 5. und 95. Perzentilen für $C_{\max}$ (mg/l) sind 0,97 und 1,92 und für $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 und 0,95.

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

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

Metabolismus: 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.

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 Fondaparinux bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten: Die Nierenfunktion kann mit zunehmenden Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten > 75 Jahre, die nach einem orthopädischen Eingriff ein Mal 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 konnten bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und PE 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 ein Mal 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 PE 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: Die Pharmakokinetik von Fondaparinux bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

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 Sonstige 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 Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Fondaparinux 5 mg/0,4 ml ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen mit einem orangefarbenen automatischen Sicherheitssystem zugelassen. Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.

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.

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

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

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

Nicht gebrauchte Spritzen oder Abfall sollten entsprechend den örtlich gültigen Vorschriften entsorgt werden. Das Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/207/009-011

EU/1/02/207/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis und ist daher praktisch natrium-frei.

Die 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 tiefer Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolyse oder einer pulmonalen Embolektomie bedürfen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt ein Mal 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 ein Mal täglich 5 mg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg ein Mal täglich 10 mg.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance: 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg ein Mal 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: Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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, darf 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 sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fondaparinux ist nur zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Nicht intramuskulär injizieren. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Fondaparinux bei der Therapie hämodynamisch instabiler Patienten vor. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten, die einer Thrombolyse, Embolektomie oder des Einsatzes eines Vena-cava-Filters bedürfen.

Hämorrhagien:

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

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

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

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

Spinal-/Epiduralanästhesie:

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

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

Patienten mit niedrigem Körpergewicht: Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg sind die klinischen Erfahrungen mit Fondaparinux limitiert. Deshalb sollte Fondaparinux in der Dosierung 5 mg ein Mal täglich bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 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 % (34/1132), bei leichter Nierenfunktionseinschränkung 4,4 % (32/733), bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung 6,6 % (21/318) und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung 14,5 % (8/55). Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) und 11,1 % (2/18) und die Inzidenzen bei Patienten mit LE, die mit der empfohlenen Dosis UFH behandelt wurden lagen bei 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) und 10,7 % (3/28).

Fondaparinux ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und darf bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 – 50 ml/min) nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsdauer sollte nicht die in den klinischen Studien untersuchte Zeitdauer überschreiten (im Durchschnitt 7 Tage, siehe Abschnitt 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 bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fondaparinux wurde nicht ausdrücklich bei Patienten mit HIT II untersucht.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien, die mit Fondaparinux durchgeführt wurden, kam es zu keinen pharmakokinetischen Interaktion 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 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 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.

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.

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 Unbedenklichkeit 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 $\geq 1/100 - < 1/10$; Gelegentlich $\geq 1/1.000 - < 1/100$; Selten $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$; Sehr selten $< 1/10.000$) und Organzugehörigkeit, nach abnehmendem Schweregrad geordnet, aufgeführt.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Patienten, die wegen tiefer Venenthrombosen ¹ behandelt wurden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig: Blutungen (gastrointestinal, Hämaturie, Hämatome, Nasenbluten, Hämoptyse, utero-vaginale Blutungen, Hämarthrose, okular, Purpura, Hautunterblutung) Gelegentlich: Anämie, Thrombozytopenie Selten: andere Blutungen (hepatisch, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten: Erhöhung der nicht-eiweißgebundenen Stickstoffanteile (Npn) ²
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Kopfschmerz Selten: Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen,
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich: Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: erythematöser Hautausschlag,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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.

4.9 Überdosierung

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

Der vorgeschlagene 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 (Antithrombin)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an Antithrombin verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die Antithrombin-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert

dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

In Therapiedosierungen hat Fondaparinux weder einen klinisch relevanten Einfluss auf Routine-Gerinnungstests wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. 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. ein Mal 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 therapeutischer Dosierung antikoaguliert wurden oder einen unkontrollierten Bluthochdruck hatten, ausgeschlossen. Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. ein Mal 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 unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten beobachtet.

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) ein Mal 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 ein Mal täglich erhielten sind: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %) $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) und $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Die assoziierten 5. und 95. Perzentilen für $C_{\max}$ (mg/l) sind 0,97 und 1,92 und für $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 und 0,95.

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

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

Metabolismus: 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.

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 Fondaparinux bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten: Die Nierenfunktion kann mit zunehmenden Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten > 75 Jahre, die nach einem orthopädischen Eingriff ein Mal 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 konnten bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und PE 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 ein Mal 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 PE 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: Die Pharmakokinetik von Fondaparinux bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

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 Sonstige 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 Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Fondaparinux 7,5 mg/0,6 ml ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen mit einem purpurroten automatischen Sicherheitssystem zugelassen. Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.

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.

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

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

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

Nicht gebrauchte Spritzen oder Abfall sollten entsprechend den örtlich gültigen Vorschriften entsorgt werden. Das Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/207/012-014

EU/1/02/207/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis und ist daher praktisch natrium-frei.

Die 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 tiefer Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolyse oder einer pulmonalen Embolektomie bedürfen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt ein Mal 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 ein Mal täglich 5 mg und für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg ein Mal täglich 10 mg.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Es gibt keine Erfahrungen in der Subgruppe der Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und gleichzeitiger mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance: 30-50 ml/min). Auf Basis pharmakokinetischer Modelle kann in dieser Subgruppe nach einer initialen Tagesdosis von 10 mg eine Reduktion der weiteren Tagesdosen auf 7,5 mg ein Mal 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: Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss Fondaparinux mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Fondaparinux wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

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, darf 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 sonstigen Bestandteile,
- aktive klinisch relevante Blutungen,
- akute bakterielle Endokarditis,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Hämorrhagien:

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

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

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

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

Spinal-/Epiduralanästhesie:

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

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

Patienten mit niedrigem Körpergewicht: Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg sind die klinischen Erfahrungen mit Fondaparinux limitiert. Deshalb sollte Fondaparinux in der Dosierung 5 mg ein Mal täglich bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 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 % (34/1132), bei leichter Nierenfunktionseinschränkung 4,4 % (32/733), bei mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung 6,6 % (21/318) und bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung 14,5 % (8/55). Die entsprechenden Inzidenzen bei Patienten, die die empfohlene Enoxaparindosis zur Behandlung der TVT erhielten, betrugen 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) und 11,1 % (2/18) und die Inzidenzen bei Patienten mit LE, die mit der empfohlenen Dosis UFH behandelt wurden lagen bei 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) und 10,7 % (3/28).

Fondaparinux ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und darf bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 – 50 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsdauer sollte nicht die in den klinischen Studien untersuchte Zeitdauer überschreiten (im Durchschnitt 7 Tage, siehe Abschnitt 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 bindet nicht an Plättchenfaktor 4 und zeigt keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fondaparinux wurde nicht ausdrücklich bei Patienten mit HIT II untersucht.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien, die mit Fondaparinux durchgeführt wurden, kam es zu keinen pharmakokinetischen Interaktion 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 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 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.

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.

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 Unbedenklichkeit 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 $\geq 1/100$ - $< 1/10$; Gelegentlich $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$; Selten $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$; Sehr selten $< 1/10.000$) und Organzugehörigkeit, nach abnehmendem Schweregrad geordnet, aufgeführt.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Patienten, die wegen tiefer Venenthrombosen ¹ behandelt wurden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig: Blutungen (gastrointestinal, Hämaturie, Hämatome, Nasenbluten, Hämoptyse, utero-vaginale Blutungen, Hämarthrose, okular, Purpura, Hautunterblutung) Gelegentlich: Anämie, Thrombozytopenie Selten: andere Blutungen (hepatisch, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten: Erhöhung der nicht-eiweißgebundenen Stickstoffanteile (Npn) ²
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Kopfschmerz Selten: Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen,
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich: Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: erythematöser Hautausschlag,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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.

4.9 Überdosierung

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

Der vorgeschlagene 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 (Antithrombin)-vermittelten selektiven Hemmung des Faktors Xa. Durch die selektive Bindung an Antithrombin verstärkt Fondaparinux (ca. 300fach) die Antithrombin-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert

dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum. Fondaparinux inaktiviert nicht Thrombin (aktivierter Faktor II) und hat keine Wirkungen auf die Thrombozyten.

In Therapiedosierungen hat Fondaparinux weder einen klinisch relevanten Einfluss auf Routine-Gerinnungstests wie beispielsweise die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) oder die Prothrombinzeit (PT)/International Normalised Ratio (INR)-Tests im Plasma, noch auf die Blutungszeit oder die fibrinolytische Aktivität. 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. ein Mal 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 therapeutischer Dosierung antikoaguliert wurden oder einen unkontrollierten Bluthochdruck hatten, ausgeschlossen. Fondaparinux 5 mg (Körpergewicht < 50 kg), 7,5 mg (Körpergewicht ≥ 50 kg, ≤ 100 kg) oder 10 mg (Körpergewicht > 100 kg) s.c. ein Mal 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 unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten beobachtet.

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) ein Mal täglich in körperlsgewichtsadaptierten Dosierungen ist eine ähnliche Wirkstoffkonzentration innerhalb der Körpergewichtsguppen gegeben. Mittlere (CV %) pharmakokinetische Steady-State-Parameter von Fondaparinux bei Patienten mit einer VTE die die empfohlene Dosierung von Fondaparinux ein Mal täglich erhielten sind: $C_{\max}$ (mg/l) – 1,41 (23 %) $T_{\max}$ (h) – 2,4 (8 %) und $C_{\min}$ (mg/l) – 0,52 (45 %). Die assoziierten 5. und 95. Perzentilen für $C_{\max}$ (mg/l) sind 0,97 und 1,92 und für $C_{\min}$ (mg/l) 0,24 und 0,95.

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

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

Metabolismus: 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.

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 Fondaparinux bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten: Die Nierenfunktion kann mit zunehmenden Alter abnehmen. Somit kann die Ausscheidungsfähigkeit von Fondaparinux bei älteren Patienten reduziert sein. Bei Patienten > 75 Jahre, die nach einem orthopädischen Eingriff ein Mal 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 konnten bei Patienten beobachtet, die auf Grund einer TVT und PE 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 ein Mal 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 PE 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: Die Pharmakokinetik von Fondaparinux bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

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 Sonstige 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 Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Fondaparinux 10 mg/0,8 ml ist in Packungsgrößen zu 2, 7, 10 und 20 Fertigspritzen mit einem violetten automatischen Sicherheitssystem zugelassen. Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen im Handel verfügbar sind.

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.

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

Hinweise zur Selbstinjektion sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

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

Nicht gebrauchte Spritzen oder Abfall sollten entsprechend den örtlich gültigen Vorschriften entsorgt werden. Das Arzneimittel ist zur Einmalanwendung bestimmt.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/207/015-017

EU/1/02/207/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

Glaxo Wellcome Production
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Frankreich

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

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

3. HILFSSTOFFE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/207/005 - 2 Fertigspritzen
EU/1/02/207/006 - 7 Fertigspritzen
EU/1/02/207/007 - 10 Fertigspritzen
EU/1/02/207/008 - 20 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG**

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

SC

2. ART DER ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

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

3. HILFSSTOFFE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/207/001 - 2 Fertigspritzen
EU/1/02/207/002 - 7 Fertigspritzen
EU/1/02/207/003 - 10 Fertigspritzen
EU/1/02/207/004 - 20 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG**

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

SC

2. ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

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

3. Sonstige Bestandteile

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Körpergewicht unter 50 kg.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/207/009 - 2 Fertigspritzen
EU/1/02/207/010 - 7 Fertigspritzen
EU/1/02/207/011 - 10 Fertigspritzen
EU/1/02/207/018 - 20 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG**

Quixidar 5 mg/0,4 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

SC

2. ART DER ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

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

3. Sonstige Bestandteile

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bitte Packungsbeilage beachten.

Körpergewicht 50-100 kg.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/207/012 - 2 Fertigspritzen
EU/1/02/207/013 - 7 Fertigspritzen
EU/1/02/207/014 - 10 Fertigspritzen
EU/1/02/207/019 - 20 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN**FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG**

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

SC

2. ART DER ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

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

3. Sonstige Bestandteile

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Körpergewicht über 100 kg.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/207/015 - 2 Fertigspritzen
EU/1/02/207/016 - 7 Fertigspritzen
EU/1/02/207/017 - 10 Fertigspritzen
EU/1/02/207/020 - 20 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG**

Quixidar 10 mg/0,8 ml Injektionslösung
Fondaparinux Na

SC

2. ART DER ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese scheinbar dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. **Was ist Quixidar und wofür wird es angewendet?**
2. **Was müssen Sie vor der Anwendung von Quixidar beachten?**
3. **Wie ist Quixidar anzuwenden?**
4. **Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
5. **Wie ist Quixidar aufzubewahren?**
6. **Weitere Informationen**

1. WAS IST QUIXIDAR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

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

Quixidar wird angewendet, um:

- nach orthopädischen Operationen (wie beispielsweise Hüft- oder Knieoperationen) oder nach bauchchirurgischen Eingriffen die Bildung von Blutgerinnseln in den Blutgefäßen der Beine oder der Lunge zu verhindern
- die Bildung von Blutgerinnseln während und kurz nach einer Phase eingeschränkter Mobilität auf Grund einer akuten Erkrankung zu verhindern.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON QUIXIDAR BEACHTEN?

Quixidar darf nicht angewendet werden:

- **wenn Sie überempfindlich (allergisch)** gegen Fondaparinux-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von Quixidar sind
- **wenn Sie eine schwere Blutung haben**
- **wenn Sie eine bakterielle Infektion des Herzens haben**
- **wenn Sie eine sehr schwere Nierenerkrankung haben.**

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Quixidar ist erforderlich:

Bevor Sie Quixidar anwenden, sollte Ihr Arzt darüber informiert sein:

- **wenn Sie ein Risiko einer unkontrollierten Blutungsneigung (Hämorrhagie) haben,** einschließlich:
 - **Magengeschwür**
 - **Störungen der Blutgerinnung**
 - **kurz zurückliegende Blutung im Gehirn (intrakranielle Blutung)**
 - **kurz zurückliegende operative Eingriffe** am Gehirn, Rückenmark oder Auge;
- **wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben**
- **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben**
- **wenn Sie 75 Jahre oder älter sind**
- **wenn Sie weniger als 50 kg Körpergewicht haben.**

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

Kinder

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

Bei Anwendung von Quixidar mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben. Dies schließt Arzneimittel ein, die Sie ohne Rezept gekauft haben. Einige andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Quixidar beeinflussen oder können ihrerseits durch Quixidar beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker,** wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, dass Sie **schwanger** sein könnten oder wenn Sie **stillen**.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Quixidar

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

3. WIE IST QUIXIDAR ANZUWENDEN?

Wenden Sie Quixidar immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis ist 2,5 mg ein Mal täglich, die jeden Tag etwa zur selben Zeit zu injizieren ist.

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

Wie Quixidar angewendet wird

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

Wie lange soll Quixidar angewendet werden?

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

Wenn Sie eine größere Menge von Quixidar injiziert haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Quixidar vergessen haben

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

Brechen Sie die Anwendung von Quixidar nicht ohne ärztlichen Rat ab

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Quixidar

Häufige Nebenwirkungen

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

- **Blutungen** (z. B. an der Operationsstelle, aus einem bestehenden Magengeschwür, Nasenbluten, Zahnfleischbluten)
- **Blutarmut** (ein Absinken der Anzahl roter Blutkörperchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen

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

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

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 1000 Patienten** auftreten, die mit Quixidar behandelt werden.

- Allergische Reaktionen
- Innere Blutungen im Gehirn oder im Bauchraum
- Ängstlichkeit oder Verwirrung
- Kopfschmerzen
- Ohnmachtsanfälle oder Schwindel, niedriger Blutdruck
- Benommenheit oder Müdigkeit
- Erröten

- Husten
- Beinschmerzen oder Magenschmerzen
- Durchfall oder Verstopfung
- Verdauungsstörung
- Wundinfektion
- Anstieg des Bilirubin (von der Leber produzierte Substanz) im Blut
- Verminderung von Kalium in Ihrem Blut

Wenn Sie Nebenwirkungen feststellen

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder Sie erheblich beeinträchtigt** oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST QUIXIDAR AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren
- Nicht einfrieren
- Quixidar muss nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Verwenden Sie Quixidar nicht:

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

Entsorgung der Fertigspritzen:

Arzneimittel und Spritzen dürfen **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Quixidar enthält

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

Quixidar enthält keine tierischen Produkte.

Wie Quixidar aussieht und Inhalt der Packung

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankreich

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími+ 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

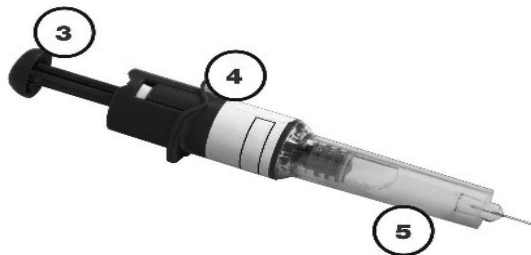
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Die verschiedenen Teile der Sicherheitsspritze

- ① Nadelschutz
- ② Kappe
- ③ Stempel
- ④ Fingergriff
- ⑤ Schutzvorrichtung



Spritze VOR DER ANWENDUNG



Spritze NACH DER ANWENDUNG



SCHRITT-FÜR-SCHRITT-ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG VON QUIXIDAR

Hinweise für die Handhabung

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

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

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

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

Wählen Sie eine Hautstelle in der unteren Bauchregion, jedoch mindestens 5 cm vom Nabel entfernt (Abbildung A).
Spritzen Sie abwechselnd in die linke oder rechte Seite der unteren Bauchregion. Dies wird dazu beitragen, die Unannehmlichkeiten an der Einstichstelle zu reduzieren.
Sollte das Spritzen in die untere Bauchregion nicht möglich sein, bitten Sie eine Krankenschwester oder den Sie behandelnden Arzt um weitere Anweisungen.



Abbildung A

4. Die gewählte Einstichstelle vorher mit einem Alkoholtupfer säubern.

5. Ergreifen Sie die QuixidarSpritze fest mit einer Hand. Entfernen Sie die Kappe, die den Stempel schützt, indem Sie diese abziehen (Abbildung B). Entsorgen Sie die Kappe des Stempels.

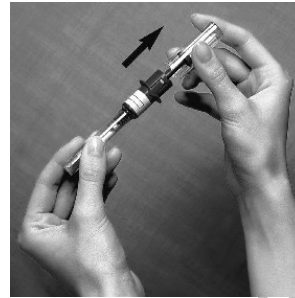


Abbildung B

6. Entfernen Sie den Nadelschutz, indem sie diesen zuerst drehen und anschließend gerade von der Spritze weg abziehen (Abbildung C).

Entsorgen Sie den Nadelschutz.

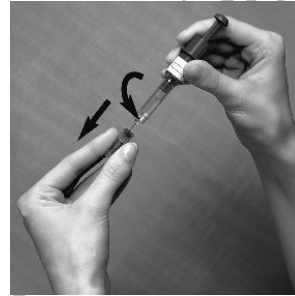


Abbildung C

Wichtiger Hinweis

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

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

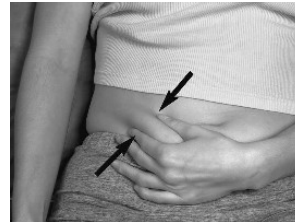


Abbildung D

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



Abbildung E

9. Spritzen Sie den GESAMTEN Inhalt der Fertigspritze, indem Sie den Stempel vollständig herunterdrücken. Dies aktiviert das automatische Nadelschutzsystem (Abbildung F).



Abbildung F

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



Abbildung G

Die benutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall entsorgen.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese scheinbar dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Quixidar und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Quixidar beachten?
3. Wie ist Quixidar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Quixidar aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST QUIXIDAR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

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

Quixidar wird angewendet, um:

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON QUIXIDAR BEACHTEN?

Quixidar darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie **überempfindlich (allergisch)** gegen Fondaparinux-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von Quixidar sind
- wenn Sie eine **schwere Blutung haben**
- wenn Sie eine **bakterielle Infektion des Herzens haben**
- wenn Sie eine **sehr schwere Nierenerkrankung haben**.

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Quixidar ist erforderlich:

Bevor Sie Quixidar anwenden, sollte Ihr Arzt darüber informiert sein:

- **wenn Sie ein Risiko einer unkontrollierten Blutungsneigung (Hämorrhagie) haben,** einschließlich:
 - **Magengeschwür**
 - **Störungen der Blutgerinnung**
 - **kurz zurückliegende Blutung im Gehirn (intrakranielle Blutung)**
 - **kurz zurückliegende operative Eingriffe** am Gehirn, Rückenmark oder Auge
 - **wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben**
 - **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben**
 - **wenn Sie 75 Jahre oder älter sind**
 - **wenn Sie weniger als 50 kg Körpergewicht haben.**
- ➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt,** wenn einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft.

Kinder

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

Bei Anwendung von Quixidar mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben. Dies schließt Arzneimittel ein, die Sie ohne Rezept gekauft haben. Einige andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Quixidar beeinflussen oder können ihrerseits durch Quixidar beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker,** wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, dass Sie **schwanger** sein könnten oder wenn Sie **stillen**.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Quixidar

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

3. WIE IST QUIXIDAR ANZUWENDEN?

Wenden Sie Quixidar immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis ist 2,5 mg ein Mal täglich, die jeden Tag etwa zur selben Zeit zu injizieren ist.

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

Wie Quixidar angewendet wird

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

Wie lange soll Quixidar angewendet werden?

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

Wenn Sie eine größere Menge von Quixidar injiziert haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Quixidar vergessen haben

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

Brechen Sie die Anwendung von Quixidar nicht ohne ärztlichen Rat ab

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Häufige Nebenwirkungen

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

- **Blutungen** (z. B. an der Operationsstelle, aus einem bestehenden Magengeschwür, Nasenbluten, Zahnfleischbluten)
- **Blutarmut** (ein Absinken der Anzahl roter Blutkörperchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen

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

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

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 1000 Patienten** auftreten, die mit Quixidar behandelt werden.

- Allergische Reaktionen
- Innere Blutungen im Gehirn oder im Bauchraum
- Ängstlichkeit oder Verwirrung
- Kopfschmerzen
- Ohnmachtsanfälle oder Schwindel, niedriger Blutdruck
- Benommenheit oder Müdigkeit

- Erröten
- Husten
- Beinschmerzen oder Magenschmerzen
- Durchfall oder Verstopfung
- Verdauungsstörung
- Wundinfektion
- Anstieg des Bilirubin (von der Leber produzierte Substanz) im Blut
- Verminderung von Kalium in Ihrem Blut

Wenn Sie Nebenwirkungen feststellen

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder Sie erheblich beeinträchtigt** oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST QUIXIDAR AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren
- Nicht einfrieren
- Quixidar muss nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Verwenden Sie Quixidar nicht:

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

Entsorgung der Fertigspritzen:

Arzneimittel und Spritzen dürfen **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Quixidar enthält

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

Quixidar enthält keine tierischen Produkte.

Wie Quixidar aussieht und Inhalt der Packung

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankreich.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími+ 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

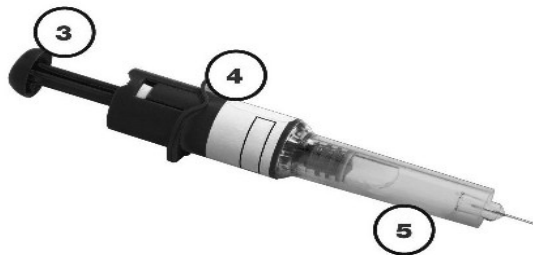
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Die verschiedenen Teile der Sicherheitsspritze

- ① Nadelschutz
- ② Kappe
- ③ Stempel
- ④ Fingergriff
- ⑤ Schutzvorrichtung



Spritze VOR DER ANWENDUNG



Spritze NACH DER ANWENDUNG



SCHRITT-FÜR-SCHRITT-ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG VON QUIXIDAR

Hinweise für die Handhabung

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

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

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

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

Wählen Sie eine Hautstelle in der unteren Bauchregion, jedoch mindestens 5 cm vom Nabel entfernt (Abbildung A).
Spritzen Sie abwechselnd in die linke oder rechte Seite der unteren Bauchregion. Dies wird dazu beitragen, die Unannehmlichkeiten an der Einstichstelle zu reduzieren.
Sollte das Spritzen in die untere Bauchregion nicht möglich sein, bitten Sie eine Krankenschwester oder den Sie behandelnden Arzt um weitere Anweisungen.



Abbildung A

4. Die gewählte Einstichstelle vorher mit einem Alkoholtupfer säubern.

5. Ergreifen Sie die Spritze fest mit einer Hand. Entfernen Sie die Kappe, die den Stempel schützt, indem Sie diese abziehen (Abbildung B). Entsorgen Sie die Kappe des Stempels.

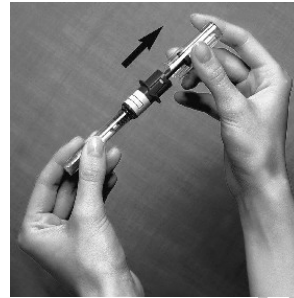


Abbildung B

6. Entfernen Sie den Nadelschutz, indem sie diesen zuerst drehen und anschließend gerade von der Spritze weg abziehen (Abbildung C).

Entsorgen Sie den Nadelschutz.

Wichtiger Hinweis

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

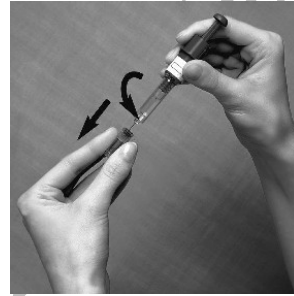


Abbildung C

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

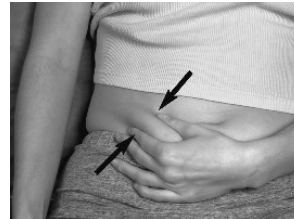


Abbildung D

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



Abbildung E

9. Spritzen Sie den GESAMTEN Inhalt der Fertigspritze, indem Sie den Stempel vollständig herunterdrücken. Dies aktiviert das automatische Nadelschutzsystem (Abbildung F).



Abbildung F

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



Abbildung G

Die benutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall entsorgen.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Quixidar 5 mg/0,4 ml Injektionslösung
Quixidar 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung
Quixidar 10 mg/0,8 ml Injektionslösung
Fondaparinux-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese scheinbar dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Quixidar und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Quixidar beachten?
3. Wie ist Quixidar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Quixidar aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST QUIXIDAR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

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

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

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON QUIXIDAR BEACHTEN?

Quixidar darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Fondaparinux-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von Quixidar sind
- wenn Sie eine **schwere Blutung** haben
- wenn Sie eine **bakterielle Infektion des Herzens** haben
- wenn Sie eine **schwere Nierenerkrankung** haben.

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Quixidar ist erforderlich:

Bevor Sie Quixidar anwenden, sollte Ihr Arzt darüber informiert sein:

- wenn Sie ein **Risiko einer unkontrollierten Blutungsneigung (Hämorrhagie)** haben, einschließlich:

- **Magengeschwür**
 - **Störungen der Blutgerinnung**
 - kurz zurückliegende **Blutung im Gehirn** (*intrakranielle Blutung*)
 - **kurz zurückliegende operative Eingriffe** am Gehirn, Rückenmark oder Auge
 - **wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben**
 - **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben**
 - **wenn Sie 75 Jahre oder älter sind.**
- ➔ **Informieren Sie bitte Ihren Arzt**, wenn einer dieser Umstände bei Ihnen zutrifft.

Kinder

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

Quixidar

Bei Anwendung von Quixidar mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben. Dies schließt Arzneimittel ein, die Sie ohne Rezept gekauft haben. Einige andere Arzneimittel können die Wirkungsweise von Quixidar beeinflussen oder können ihrerseits durch Quixidar beeinflusst werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, dass Sie **schwanger** sein könnten oder wenn Sie **stillen**.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Quixidar

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

3. WIE IST QUIXIDAR ANZUWENDEN?

Wenden Sie Quixidar immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Gewicht	Normale Dosierung
Unter 50 kg	5 mg 1 mal täglich
Zwischen 50 kg und 100 kg	7,5 mg 1 mal täglich
Über 100 kg	10 mg 1 mal täglich. Diese Dosis kann auf 7,5 mg täglich reduziert werden, wenn Sie eine mittelschwere Nierenerkrankung haben

Sie sollten täglich zur selben Zeit injizieren.

Wie Quixidar angewendet wird

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

Wie lange soll Quixidar angewendet werden?

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

Wenn Sie eine größere Menge von Quixidar injiziert haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Quixidar vergessen haben

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

Brechen Sie die Anwendung von Quixidar nicht ohne ärztlichen Rat ab

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Häufige Nebenwirkungen

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

- **Blutungen** (z. B. an der Operationsstelle, aus einem bestehenden Magengeschwür, Nasenbluten, Zahnfleischbluten)

Gelegentliche Nebenwirkungen

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

- Schwellungen (*Ödeme*)
- Kopfschmerzen
- Schmerzen
- Krankheitsgefühl oder Kranksein (Übelkeit oder Erbrechen)
- Geringe Anzahl an roten Blutkörperchen (*Anämie*)
- Geringe Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung erforderlich sind)
- Anstieg einiger chemischer Substanzen (*Enzyme*), die von der Leber produziert werden.

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bei **bis zu 1 von 1000 Patienten** auftreten, die mit Quixidar behandelt werden.

- Allergische Reaktionen
- Innere Blutungen im Gehirn, der Leber oder im Bauchraum
- Hautausschlag
- Benommenheit
- Schmerz und Schwellung an der Einstichstelle
- Hohe Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung erforderlich sind)
- Anstieg der Non-Protein-Nitrogen Menge im Blut.

Wenn Sie Nebenwirkungen feststellen

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder Sie erheblich beeinträchtigt** oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST QUIXIDAR AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren
- Nicht einfrieren
- Quixidar muss nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden

Verwenden Sie Quixidar nicht:

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

Entsorgung der Fertigspritzen:

Arzneimittel und Spritzen dürfen **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Quixidar enthält

Der Wirkstoff ist:

- 5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,4 ml Injektionslösung
- 7,5 mg Fondaparinux-Natrium in 0,6 ml Injektionslösung
- 10 mg Fondaparinux-Natrium in 0,8 ml Injektionslösung

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

Quixidar enthält keine tierischen Produkte.

Wie Quixidar aussieht und Inhalt der Packung

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Glaxo Wellcome Production, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Frankreich.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, wenden Sie sich bitte an

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími+ 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

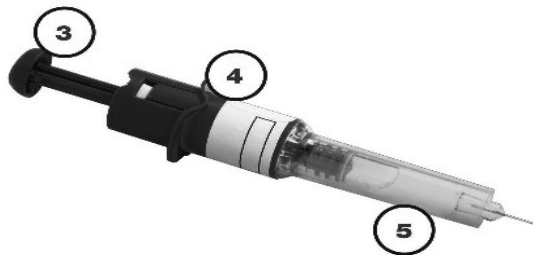
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Die verschiedenen Teile der Sicherheitsspritze sind

- ① Nadelschutz
- ② Kappe
- ③ Stempel
- ④ Fingergriff
- ⑤ Schutzvorrichtung



Spritze VOR DER ANWENDUNG



Spritze NACH DER ANWENDUNG



SCHRITT-FÜR-SCHRITT-ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG VON QUIXIDAR

Hinweise für die Handhabung

1. Waschen Sie Ihre Hände **sorgfältig** mit Seife und Wasser. Anschließend Hände abtrocknen.
2. Entnehmen Sie die Spritze aus der Faltschachtel und überprüfen Sie, dass:
 - das Verfalldatum nicht abgelaufen ist
 - die Lösung klar und farblos ist und keine Partikel enthält
 - die Spritze nicht geöffnet oder beschädigt ist.

3. Setzen oder legen Sie sich in eine **bequeme Position**. Wählen Sie eine Hautstelle in der unteren Bauchregion, jedoch mindestens 5 cm vom Nabel entfernt (Abbildung A). **Spritzen Sie abwechselnd in die linke oder rechte Seite** der unteren Bauchregion. Dies wird dazu beitragen, die Unannehmlichkeiten an der Einstichstelle zu reduzieren. Sollte das Spritzen in die untere Bauchregion nicht möglich sein, bitten Sie eine Krankenschwester oder den Sie behandelnden Arzt um weitere Anweisungen.



Abbildung A

4. Die gewählte Einstichstelle vorher mit einem Alkoholtupfer säubern.

5. Ergreifen Sie die Spritze fest mit einer Hand. Entfernen Sie die Kappe, die den Stempel schützt, indem Sie diese abziehen (Abbildung B). Entsorgen Sie die Kappe des Stempels.

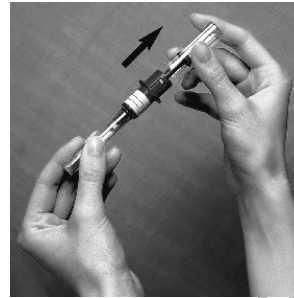


Abbildung B

6. Entfernen Sie den Nadelschutz, indem sie diesen zuerst drehen und anschließend gerade von der Spritze weg abziehen (Abbildung C).

Entsorgen Sie den Nadelschutz.

Wichtiger Hinweis

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

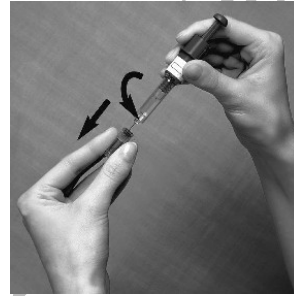


Abbildung C

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

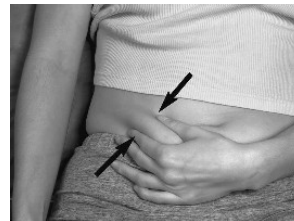


Abbildung D

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



Abbildung E

9. Spritzen Sie den GESAMTEN Inhalt der Fertigspritze, indem Sie den Stempel vollständig herunterdrücken. Dies aktiviert das automatische Nadelschutzsystem (Abbildung F).



Abbildung F

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



Abbildung G

Die benutzte Spritze nicht im Haushaltsabfall entsorgen.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen