

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fraxiparin - Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,1 ml Lösung enthalten 950 IE (Ph.Eur.) Anti-Xa Nadroparin-Calcium (entspr. 1.025 IE AXa, ersten WHO Standard für niedermolekulare Heparine), hergestellt aus Schweinedarmmukosa.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fertigspritze zur Einmalanwendung. Fraxiparin Fertigspritzen enthalten eine klare bis schwach opalisierende, farblose oder leicht gelbe, leicht braune oder leicht dunkelgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Therapie thromboembolischer Prozesse
2. Thromboembolieprophylaxe in der peri- und postoperativen Phase
3. Prophylaxe thrombotischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten (respiratorische Insuffizienz und/oder Atemwegsinfekt und/oder Herzinsuffizienz), die aufgrund einer akuten Erkrankung immobilisiert sind oder auf der Intensivstation liegen
4. Therapie instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave – Infarkt)
5. Gerinnungsprophylaxe während der Hämodialyse und Hämofiltration

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

- Zur subkutanen Anwendung (Injektion).

Die subkutane Injektion erfolgt zweckmäßigerweise abwechselnd auf der rechten und linken Körperseite in das Gewebe der Bauchhaut zwischen Nabel und Crista iliaca. Zur Vermeidung von Wundhämatomen wird empfohlen, den Injektionsort so weit entfernt wie möglich von der Wundfläche zu wählen. In entsprechenden Fällen kann Fraxiparin auch in den Oberschenkel, den Oberarm oder in die Haut zwischen den Schulterblättern injiziert werden.

Nach Desinfektion der gewählten Einstichstelle wird mit Daumen und Zeigefinger eine Hautfalte gebildet. Ein an der Injektionsnadel anhaftender Tropfen wird abgeschüttelt, sodann erfolgt der Einstich der Injektionsnadel senkrecht zur festgehaltenen Hautfalte. Die Hautfalte darf erst nach Entfernung der Nadel losgelassen werden.

- Zur intravenösen Anwendung (Injektion) bei Initiierung der Behandlung akuter Koronarsyndrome.
- Bei Hämodialyse und Hämofiltration zur intraarteriellen Anwendung (Injektion).

Zur Gerinnungsprophylaxe während der Hämodialyse und Hämofiltration erfolgt die Injektion in den arteriellen Schenkel des Kreislaufs.

Fraxiparin – Fertigspritze ist nicht zur i.m. Anwendung geeignet.

Dosierung:

Erwachsene:

1. Therapie thromboembolischer Prozesse

Es wird empfohlen, die Fraxiparin-Lösung 2 x täglich (im Abstand von 12 Stunden) subkutan in einer dem Körpergewicht des Patienten angepassten Dosierung (siehe Tabelle) zu verabreichen. Die Tabelle basiert auf einer Zieldosis von 86 anti-XA IU / kg Körpergewicht. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 10 Tage.

KG in kg	Injektionsvolumen <u>2 x tgl.</u> s.c.	entsprechend IE Anti-Xa
< 50	0,4 ml	3800
50 - 59	0,5 ml	4750
60 - 69	0,6 ml	5700
70 - 79	0,7 ml	6650
80 - 89	0,8 ml	7600
≥ 90	0,9 ml	8550

Der Übergang auf eine Antikoagulationstherapie mit oralen Präparaten soll - außer im Falle einer Kontraindikation dagegen - so früh wie möglich begonnen werden. Die gleichzeitige Gabe von Fraxiparin und oralem Antikoagulans soll so lange durchgeführt werden, bis der Thrombotest bzw. die Prothrombinzeit (Quick – Wert, INR) stabil im therapeutischen Bereich liegen.

2. Thromboembolieprophylaxe in der peri- und postoperativen Phase

In der Allgemeinchirurgie:

In der Allgemeinchirurgie soll die erste Dosis 2 bis 4 Stunden vor der Operation gegeben werden.

Postoperativ sollten 0,3 ml der Fraxiparin-Lösung als einmal tägliche subkutane Gabe über eine übliche Dauer von mindestens 7 Tagen verabreicht werden. In jedem Fall sollte die Prophylaxe solange fortgesetzt werden, solange das Thromboserisiko besteht, wenigstens bis zur Mobilisation des Patienten.

In der orthopädischen Chirurgie:

Bolusdosen 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Operation. Postoperativ tägliche Einmaldosen.

Es wird empfohlen, diese Bolusdosen sowie die postoperativen täglichen Einmaldosen dem Körpergewicht anzupassen (siehe Tabelle). Die Tabelle basiert auf einer Zieldosis von 38 anti-XA IU / kg Körpergewicht. Die Dosis wird am 4. Post-operativen Tag um 50% erhöht. Die Behandlung soll über wenigstens 10 Tage fortgesetzt werden, in jedem Fall jedoch solange das Thromboserisiko besteht, wenigstens bis zur Mobilisation des Patienten.

	Prä-operativ und bis Tag 3		ab Tag 4	
KG in kg	Injektionsvolumen 1 x tgl. s.c.	entsprechen d IE Anti-Xa	Injektionsvolumen 1 x tgl. s.c.	entsprechen d IE Anti-Xa
< 50	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850
50 - 69	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800
≥ 70	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700

3. Prophylaxe thrombotischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten (respiratorische Insuffizienz und/oder Atemwegsinfekt und/oder Herzinsuffizienz), die aufgrund einer akuten Erkrankung immobilisiert sind oder auf der Intensivstation liegen

Fraxiparin wird einmal täglich subkutan verabreicht. Die Dosis ist dem Körpergewicht anzupassen, wie in der nachstehenden Tabelle angegeben. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, wie das Risiko einer Thromboembolie besteht.

KG in kg	Injektionsvolumen 1 x tgl. s.c.	entsprechend IE Anti-Xa
≤ 70	0,4 ml	3800
> 70	0,6 ml	5700

Bei älteren Patienten ist eventuell eine Dosisreduzierung auf 0,3 ml (2850 IE Anti-Xa) angebracht.

4. Therapie instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave – Infarkt)
Fraxiparin wird in der Regel zweimal täglich (alle 12 Stunden) subkutan gegeben und mit bis zu 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag kombiniert. Eine Initialdosis von 86 IE Anti-Xa/kg sollte in Form einer Bolusinjektion intravenös verabreicht werden. Die anschließenden Gaben erfolgen als subkutane Injektion in einer Dosierung von 86 IE Anti-Xa/kg Körpergewicht. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 Tage, je nach Körpergewicht wird folgende Dosis empfohlen:

	Injektionsvolumen bei akutem Koronarsyndrom		
KG in kg	Initial i.v. Bolus	s.c.-Injektion (alle 12 Stunden)	entsprechend IE Anti-Xa
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3800
50 - 59	0,5 ml	0,5 ml	4750
60 - 69	0,6 ml	0,6 ml	5700
70 – 79	0,7 ml	0,7 ml	6650
80 – 89	0,8 ml	0,8 ml	7600
90 - 99	0,9 ml	0,9 ml	8550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9500

5. Gerinnungsprophylaxe während der Hämodialyse und Hämofiltration

Fraxiparin wird üblicherweise zu Beginn des extrarenalen Eliminationsverfahrens als Einmaldosis in den arteriellen Schenkel des Kreislaufs verabreicht, wobei eine individuelle Optimierung der Dosis je nach Patient und Dialyse- bzw. Hämofiltrationsbedingungen erforderlich ist.

Bei Patienten ohne erhöhtes Hämorrhagierisiko werden je nach Körpergewicht die folgenden Initialdosierungen empfohlen, diese sind für eine Behandlung über 4 Stunden ausreichend:

KG in kg	Injektionsvolumen intraarteriell zu Beginn der Hämodialyse und Hämofiltration	
	Volumen	entsprechend IE Anti-Xa
< 50	0,3 ml	2850
50 - 69	0,4 ml	3800
≥ 70	0,6 ml	5700

Bei Patienten mit erhöhtem Hämorrhagierisiko empfiehlt sich die Halbierung der Dosis.

Bei Dialysen, die länger als 4 Stunden dauern, kann während der Dialyse zusätzlich eine geringere Dosis verabreicht werden.

Für Hämofiltrationen, die über 4 Stunden dauern, sollte kontinuierlich eine Dosierung von 10-15 IE/kg Körpergewicht/Stunde gegeben werden. Die Anti-Xa Spiegel im Plasma, bestimmt durch einen Anti-Faktor Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates, sollten im Bereich von 0,5 – 1 IE/ml liegen; bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko zwischen 0,2 und 0,4 IE/ml.

Die Dosen in weiteren Dialyse- und Hämofiltrationssitzungen sollten dem beobachteten Effekt angepasst werden. Die Patienten sollten während jeder Behandlung sorgfältig überwacht werden im Hinblick auf Blutungen oder Gerinnungen.

Kinder und Jugendliche:

Fraxiparin - Fertigspritze wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung vorliegen.

Ältere Menschen:

Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion vor der Anwendung zu prüfen (siehe unten, Dosierung bei Niereninsuffizienz).

Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten (respiratorische Insuffizienz und/oder Atemwegsinfektion und/oder Herzinsuffizienz), die aufgrund einer akuten Erkrankung immobilisiert sind oder auf der Intensivstation liegen:

Bei älteren Patienten ist eventuell eine Dosisreduzierung auf 0,3 ml (2850 IE Anti-Xa) angebracht.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 50 - 80 ml/min) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Mittelgradige bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 50-30 ml/min bzw. unter 30 ml/min) ist mit einer erhöhten Nadroparin – Exposition assoziiert. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien und Blutungen (siehe auch Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Bei Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 50-30 ml/min), die Nadroparin zur Prophylaxe venöser Thromboembolien oder zur Therapie thromboembolischer Prozesse und instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave – Infarkt), erhalten, sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren für Blutungen und Thromboembolien eine Dosisreduktion um 25-33% in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 30 ml/min), die Nadroparin zur Thromboembolieprophylaxe erhalten, wird nach einer Dosisreduktion von 25-33% eine Nadroparin-Exposition vergleichbar der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht.

Zur Therapie thromboembolischer Prozesse und instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave – Infarkt) ist Nadroparin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Über die Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Nadroparin, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich sonstiger niedermolekularer Heparine, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Heparinallergie einschließlich anamnestisch gesicherter oder vermuteter immunologisch bedingter Heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT Typ II);
- Hämorrhagische Diathesen wie z.B. Hämophilie, Purpura, Thrombozytopenie, erhöhte kapillare Permeabilität des Patienten;
- Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intrakranielle Blutungen, operative Eingriffe am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathie diabetica;
- Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt;
- Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose;
- Blutungen der Niere;
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 30 ml/min) bei Patienten die Nadroparin zur Therapie thromboembolischer Prozesse und instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave–Infarkt) erhalten
- unkontrollierte schwere Hypertonie;
- Leberversagen;
- Akute Pankreatitis;
- Akute infektiöse Endocarditis;
- Abortus imminens.
- Blutungen oder vergrößertes Risiko für Blutungen in Verbindung mit Störungen der Hämostase, außer bei verbreiteter intravaskulärer Gerinnung, die nicht durch Heparin induziert ist.
- Organische Läsionen die bluten können (z.B. Magengeschwür)
- Hämorrhagische Schlaganfälle
- Eine Lokalanästhesie bei einem gewählten chirurgischen Eingriff ist kontraindiziert, wenn zu einem therapeutischen Zweck ein niedermolekulares Heparin (NMH) verabreicht wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Heparin induzierte Thrombozytopenie

Wegen der Möglichkeit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie **sollte die Thrombozytenzahl durchgehend während des Behandlungsverlaufs überwacht werden.**

Seltene Fälle von Thrombozytopenie, gelegentlich schwerwiegend, wurden berichtet, die mit arteriellen oder venösen Thrombosen assoziiert sein können. Solche Diagnosen sollten in den folgenden Situationen berücksichtigt werden:

- Thrombozytopenie
- Jede signifikante Reduktion der Thrombozytenzahl (30 bis 50% verglichen mit dem Ausgangswert)
- Verschlechterung der anfänglichen Thrombose während der Therapie
- Auftreten von Thrombosen während der Behandlung
- Verbreitete intra-vaskuläre Koagulation.

Bei diesen Vorkommnissen muss die Behandlung mit Nadroparin abgebrochen werden.

Diese Effekte sind wahrscheinlich immuno-allergischer Natur und im Fall einer Erstbehandlung werden diese hauptsächlich zwischen dem 5. und 21. Tag der Therapie berichtet. Dies kann aber auch viel früher auftreten, wenn es eine Vorgeschichte mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie gibt.

Wenn es eine Vorgeschichte mit Thrombozytopenie, die unter Heparin aufgetreten ist (entweder Standard oder niedermolekulares Heparin), gibt, kann eine Behandlung mit Nadroparin überlegt werden, wenn es notwendig ist. In solchen Fällen ist eine sorgfältige klinische Überwachung und Erhebung der Blutplättchenzahl zumindest täglich erforderlich. Wenn Thrombozytopenie auftritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Wenn Thrombozytopenie mit Heparin auftritt (entweder Standard oder niedermolekulares Heparin) sollte der Austausch gegen eine andere anti-thrombotische Klasse überlegt werden. Wenn nichts verfügbar ist, dann sollte der Austausch gegen ein anderes niedermolekulares Heparin überlegt werden, wenn die Verabreichung von Heparin notwendig ist. In solchen Fällen sollte die Überwachung der Blutplättchenzahl zumindest täglich erfolgen und die Behandlung sollte so schnell wie möglich abgesetzt werden, da Fälle beschrieben sind bei denen die Anfangs-Thrombozytopenie anhielt nach Austausch (siehe 4.3).

In vitro Blutplättchen Aggregations Tests sind nur von eingeschränktem Wert in der Diagnose von Heparin-induzierter Thrombozytopenie.

Thrombozyten

Thrombozytenkontrollen müssen vor Behandlungsbeginn, am 1. Tag nach Beginn der Heparintherapie und während der Therapie insbesondere zwischen dem 6. und 14. Tag nach Beginn der Heparintherapie in kurzen Abständen erfolgen. Bei starkem Absinken der Thrombozytenwerte (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) ist die Behandlung sofort abzubrechen.

In diesen Fällen ist eine weitere Abklärung der Frage, ob eine immunologisch bedingte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) vorliegt, dringend indiziert. Sollte dies der Fall sein, muss der Patient darüber informiert werden, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt nie mehr eine Heparintherapie (auch nicht mit einem anderen niedermolekularen Heparin) durchgeführt werden darf.

Bei Verdacht auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Typ II, ist Heparin bzw. Nadroparin-Calcium sofort abzusetzen. Wurde der Patient wegen einer thromboembolischen Erkrankung mit Heparin behandelt oder sind thromboembolische Komplikationen als Folge der Heparin-induzierten Thrombozytopenie aufgetreten, müssen andere Antithrombotika als Heparin eingesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Nadroparin in einer der folgenden Situationen verabreicht wird, da diese mit erhöhtem Blutungsrisiko assoziiert sein können:

- Leberversagen
- Schwerer arterieller Bluthochdruck
- Magengeschwür oder andere Organschäden mit Blutungsneigung in der Vorgeschichte
- Gefäßerkrankung der Netzhaut
- Während der Post-operativen Phase nach einer Operation am Gehirn, Rückenmark oder Augen

Vorsicht bei Eingriffen an der Prostata und nach zerebralen Thrombosen.

Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Antikoagulanzen, Salicylaten, nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) oder Plättchenfunktionshemmern (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Spinal-/Epiduralanästhesie, Lumbalpunktion und Begleitmedikation

Bei Patienten unter Spinal- oder Epiduralanästhesie kann die Verwendung von NMH in seltenen Fällen mit Hämatomen assoziiert sein, welche zu verlängerten oder dauerhaften Lähmungen führen können.

Es herrscht ein erhöhtes Spinal/Epidural-Hämatomrisiko bei Epiduralkathetern oder bei gleichzeitiger Verwendung anderer Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, wie NSAIDs, Blutplättchenhemmer oder andere Antikoagulanzen. Es scheint auch ein erhöhtes Risiko durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunkturen zu geben.

Daher sollte die gleichzeitige Verordnung einer ZNS-blockierenden und gerinnungshemmenden Therapie in folgenden Fällen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden:

- Bei Patienten, die bereits unter Antikoagulanzen-therapie stehen, muss der Nutzen einer ZNS-blockierenden Therapie sehr sorgfältig gegen eventuelle Risiken abgewogen werden.
- Bei Patienten, bei denen eine Operation unter rückenmarksnaher Anästhesie geplant ist, muss der Nutzen einer Antikoagulanzen-therapie sehr sorgfältig gegen eventuelle Risiken abgewogen werden.

Bei Anwendung einer spinalen Lumbalpunktion, einer Spinalanästhesie oder einer Epiduralanästhesie sollen mindestens 12 Stunden vergehen zwischen Injektion von Fraxiparin in prophylaktischer Dosierung oder 24 Stunden bei Behandlungsdosierung und dem Platzieren oder Entfernen des Katheters oder der Nadel, unter Berücksichtigung der Produkteigenschaften und des Patientenprofils. Für Patienten mit Niereninsuffizienz sollten längere Intervalle in Erwägung gezogen werden. Für die nachfolgende Dosis sollte ein Zeitabstand von mindestens 4 Stunden eingehalten werden. Eine weitere Verabreichung von Nadroparin sollte aufgeschoben werden, bis der operative Eingriff beendet ist.

Die Patienten sind sorgfältig auf Zeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen zu überwachen, wie Rückenschmerzen, sensorische und motorische Einschränkungen (Taubheit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen), Funktionsstörungen von Darm und/oder Blase. Wenn neurologische Ausfälle beobachtet werden, ist eine sofortige Behandlung notwendig. Das Pflegepersonal sollte auf das Erkennen solcher Zeichen und Symptome trainiert sein. Patienten sollten angewiesen werden, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn sie eines dieser Anzeichen beobachten. Wenn Zeichen oder Symptome eines spinalen Hämatoms vermutet werden, sollte dringend eine Diagnose und Behandlung mit Rückenmarksdekompression eingeleitet werden. Wenn eine merkliche oder offene Blutung während der Kathetersetzung stattgefunden hat, sollte vor Beginn/Wiederaufnahme einer Heparintherapie eine sorgfältige Nutzen/Risiko Abwägung gemacht werden.

Salicylate, nicht-steroidale entzündungshemmende und plättchenfunktionshemmende Arzneimittel

Bei der Vorbeugung oder Behandlung von venösen thromboembolischen Erkrankungen und bei der Vorbeugung der Gerinnung während der Hämodialyse, wird die gleichzeitige Anwendung von Aspirin, anderen Salicylaten, nicht-steroidalen Entzündungshemmern und Plättchenfunktionshemmern nicht empfohlen, da sie das Blutungsrisiko erhöhen können. Wenn solche Kombinationen nicht vermieden werden können ist eine sorgfältige klinische und biologische Beobachtung anzuraten. In klinischen Studien zur Behandlung der instabilen Angina und eines Non-Q-Wave-Infarkts wurde Nadroparin in Kombination mit bis zu 325 mg Aspirin pro Tag verabreicht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Überwachung der Antikoagulation

In Fällen, wo eine exakte Überwachung der Antikoagulanzen Therapie erforderlich ist, wie bei Operationen an Patienten mit künstlichen Herzklappen, ist die Thromboseprophylaxe mit Standardheparin und eine begleitende Überwachung im aPTT-System oder mit Hilfe der Thrombinzeit zu empfehlen.

Hyperkaliämie

Die Hemmung der Aldosteron-Ausschüttung der Nebenniere durch Heparin kann zu einer Hyperkaliämie führen, besonders bei Patienten mit einem erhöhten Kaliumplasmaspiegel oder bei Patienten mit einem Risiko auf einen erhöhten Kaliumplasmaspiegel, wie Patienten mit Diabetes mellitus, chronischem Nierenversagen, bestehender metabolischer Azidose oder unter Therapie mit Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel steigern (z.B. Angiotensin-konvertierende (ACE) -Hemmer, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)).

Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint mit der Dauer der Behandlung zu steigen, ist aber üblicherweise reversibel.

Bei Risikopatienten muss der Kaliumspiegel regelmäßig überwacht werden.

Nierensuffizienz

Nadroparin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, was zu einer erhöhten Nadroparin-Exposition bei Patienten mit Niereninsuffizienz führt (siehe auch Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Patienten mit Niereninsuffizienz haben daher ein erhöhtes Blutungsrisiko und sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Die Entscheidung ob eine Dosisreduktion für Patienten mit einer Kreatininclearance von 50 - 30 ml/min angebracht ist, sollte vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren für Blutungen und Thromboembolien getroffen werden (siehe auch Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Ältere Patienten

Es ist empfohlen die Nierenfunktion vor Behandlungsbeginn zu überprüfen (siehe 4.3).

Applikationsart

Während der Applikation von Fraxiparin in therapeutischen Dosen sollten i.m. Injektionen anderer Arzneimittel wegen des Hämatomrisikos vermieden werden.

Die Injektion gekühlter Lösung kann schmerzhaft sein.

Hautnekrose

Hautnekrose wurde sehr selten berichtet. Vorausgehend ist Purpura oder infiltrierende oder schmerzvolle erythematöse Flecken mit oder ohne allgemeinen Symptome. In solchen Fällen soll die Behandlung sofort abgesetzt werden.

Latexallergie

Der Nadelschutz der Fertigspritze kann trockenen, natürlichen Latex enthalten, der bei Personen mit Latexallergie allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung durch andere die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel wie z.B. Acetylsalicylsäure, Plättchenfunktionshemmer, Vitamin-K-Antagonisten, NSAIDs, systemische Glukokortikoide, Dipyridamol, Dextrane, Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Penicillin i.v. und Cytostatika.

Wenn gleichzeitig andere Arzneimittel, die die Gerinnung beeinflussen, angewendet werden, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erforderlich. Wenn derartige Kombinationen erforderlich sind, ist eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten notwendig.

In klinischen Studien zur Behandlung der instabilen Angina und eines Non-Q-Wave-Infarkts wurde Nadroparin in Kombination mit bis zu 325 mg Aspirin pro Tag verabreicht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Nadroparin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die eine orale Antikoagulationstherapie, systemische (Gluco-) Corticosteroide und Dextrane erhalten.

Wenn Patienten, die unter Nadroparin-Behandlung stehen eine orale Antikoagulationstherapie beginnen, wird die Nadroparin-Behandlung solange fortgesetzt, bis der Thrombotest bzw. die Prothrombinzeit (Quick - Wert, INR) im therapeutischen Bereich liegen (siehe auch Therapie thromboembolischer Prozesse, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure (oder anderen Salicylaten), nicht-steroidalen Entzündungshemmern und Plättchenfunktionshemmern ist nicht empfohlen, da sie das Blutungsrisiko erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

- Wirkungsabschwächung durch Antihistaminika, Digitalisglykoside, Tetrazykline, Ascorbinsäure, Doxorubicin, Nikotinabusus.

- Verdrängung folgender Stoffe aus der Plasma-Eiweiß-Bindung: Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepine und Bilirubin.
- Bindung basischer Arzneimittel, z.B. Chinin, trizyklische Antidepressiva und Abschwächung deren Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Studien zu den Effekten von Nadroparin auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keinen Hinweis auf teratogene oder fötotoxische Einflüsse ergeben. Zur Passage der Placentaschranke existieren für Nadroparin nur limitierte klinische Daten.

Eine Anwendung von Nadroparin in der Schwangerschaft ist nicht empfohlen, außer wenn der therapeutische Nutzen größer als das mögliche Risiko ist.

Stillzeit

Die Information über die Ausscheidung von Nadroparin in die Muttermilch ist limitiert. Eine Anwendung während der Stillzeit wird daher nicht angeraten.

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

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend werden Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit gegliedert aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<u>Systemorgan- klasse</u>	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem</u> § * —	Hämorrhagische Manifestationen an verschiedenen Stellen (inklusive Fälle von spinalen Hämatomen), häufiger bei Patienten mit anderen Risikofaktoren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Offene oder versteckte Blutungskomplikationen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes), die zu hämorrhagischen Anämien führen können	Leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I)	Thrombozytopenie (einschließlich Antikörper-vermittelter Heparin-induzierter Thrombozytopenien (Typ II) siehe Abschnitt 4.4), Thrombozytose Eosinophilie, die nach Absetzen reversibel ist	Thrombozythämie über $1.000.000/\text{mm}^3$, hauptsächlich postoperativ beobachtet	

<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich kutane Reaktionen)	
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Reversibler Hypoaldosteronismus		
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>						Kopfschmerz Migräne
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>					Reversible Hyperkaliämie in Zusammenhang mit Heparin-induzierter Aldosteron-Suppression, insbesondere bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>					Priapismus	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>				Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Pruritus, Alopezie, Hautnekrose, normalerweise an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.4)		

<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</u>	Hämatom an der Injektionsstelle In einigen Fällen kann das Auftreten von festen Knötchen bemerkt werden, was nicht auf eine Verkapselung von Heparin hinweist. Diese Knötchen verschwinden normalerweise nach wenigen Tagen	Reaktionen an der Injektionsstelle		Kalzifikation an der Injektionsstelle Kalzifikation tritt häufiger bei Patienten mit gestörtem Calcium-Phosphat-Produkt auf, wie in einigen Fällen von chronischer Niereninsuffizienz Allergische Reaktionen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Temperaturanstieg, Kopfschmerz, Urtikaria, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmus, Hypotonie	Nekrose an der Injektionsstelle (<i>siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</i>)	
<u>Untersuchungen</u>		Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration Anstieg der Aminotransferase-, Gamma-GT-, LDH- und Lipase-Konzentration Erhöhte Transaminasen, gewöhnlich vorübergehend				

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Beschreibung der Nebenwirkungen:**

Sehr häufig treten hämorrhagische Komplikationen unterschiedlicher Lokalisation (auch Fälle von spinalen Hämatomen) auf, häufiger bei Patienten mit anderen Risikofaktoren (siehe dazu auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

In sehr seltenen Fällen nahmen schwere Blutungen (retroperitoneal, intrakranial) einen tödlichen

Ausgang.

Gelegentlich tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 80.000/ μ l und 150.000/ μ l auf. Komplikationen treten im Allgemeinen nicht auf, die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten können immunologisch bedingte, schwere Thrombozytopenien (Typ II) auftreten. Diese Form der Thrombozytopenie ist anzunehmen, wenn die Thrombozyten auf Werte $< 80.000/\mu$ l absinken oder wenn es zu einem schnellen Abfall auf $< 50\%$ des Ausgangswertes kommt. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6-14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Diese Form der Heparin-induzierten Thrombozytopenie kann mit gravierenden arteriellen Thrombosen (z.B.: cerebralen Insulten) und/oder venösen Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) und/oder Blutungen (Petechien, Melaena, postoperative Blutungen) verbunden sein. In schweren Fällen kann es zu einer Verbrauchskoagulopathie (Abfall des Fibrinogens) kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Nadroparin-Calcium besitzt eine sehr große therapeutische Breite. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, so ist das auffälligste Zeichen im Allgemeinen eine Haut- oder Schleimhautblutung.

Blutung ist das klinische Hauptzeichen einer subkutanen oder intravenösen Überdosierung.

b) Therapie von Intoxikationen

Eine Thrombozytenzählung sollte erfolgen und andere Gerinnungsparameter erhoben werden. Kleine Blutungen bedürfen selten einer spezifischen Behandlung, eine Reduzierung der folgenden Dosen bzw. ein längeres Zeitintervall bis zur nächsten Dosis Fraxiparin ist im Allgemeinen ausreichend.

Die Anwendung von Protaminsulfat sollte nur in schweren Fällen erfolgen. Es neutralisiert die gerinnungshemmende Wirkung von Fraxiparin weitgehend, aber eine gewisse Anti-Xa-Wirkung bleibt bestehen.

0,6 ml Protaminsulfat neutralisieren ca. 0,1 ml Fraxiparin (950 IE Anti-Xa). Bei der Menge an zu verabreichendem Protamin sollte die verstrichene Zeit seit der Injektion von Heparin berücksichtigt werden, eine Dosisreduktion von Protamin kann angemessen sein.

Eine Überdosierung von Protamin sollte vermieden werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe, ATC-Code: B01AB06

Wirkmechanismus

Nadroparin-Calcium (Heparinfragment-Calcium) ist ein niedermolekulares Heparin und wird durch Depolymerisation aus unfractioniertem Heparin gewonnen. Es ist ein Antithrombotikum aus der Klasse der Glykosaminoglykane mit einem mittleren Molekulargewicht von 4300 Da.

Nadroparin weist eine hohe Bindungsaffinität zum Plasmaprotein Antithrombin III (ATIII) auf.

Diese Bindung führt zu einer beschleunigten Inhibierung des Faktors Xa, was zur hohen antithrombotischen Wirkung von Nadroparin beiträgt.

Andere Mechanismen, die zur antithrombotischen Aktivität von Nadroparin beitragen, sind die Stimulation des Tissue factor pathway inhibitor (TFPI), die Aktivierung der Fibrinolyse durch direkte Freisetzung von Gewebsplasminogenaktivator aus dem Gefäßendothel und die Modifikation von hämorrheologischen Parametern (erniedrigte Blutviskosität und erhöhte Plättchen- und Granulozytenmembranfluidität).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nadroparin-Calcium wirkt 2,5-4,0 mal stärker auf den Faktor Xa als auf den Faktor IIa

(Anti-Xa:Anti-IIa= 2,5-4,0). Es hat sowohl eine sofortige als auch eine andauernde anti-thrombotische Wirkung.

Verglichen mit unfractioniertem Heparin hat Nadroparin weniger Effekt auf die Thrombozytenfunktion und -aggregation und nur einen leichten Effekt auf die primäre Hämostase.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nadroparin wurden auf Basis der biologischen Aktivität, z.B. Messung der Anti Xa-Aktivität bestimmt.

Resorption:

Nadroparin-Calcium wird nach subkutaner Gabe schnell resorbiert. Gemessen an der Anti-Xa-Aktivität erreichen die Plasmaspiegel nach ca. 3-4 Stunden ihr Maximum.

Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion von Nadroparin-Calcium, gemessen in Anti-Xa-Einheiten, beträgt ca. 88 %.

Nach i.v. Injektion wird der Plasmapeak von Anti-Xa in weniger als 10 Minuten erreicht, und die Halbwertszeit beträgt ungefähr 2 Stunden.

Elimination:

Die Halbwertszeit der Anti-Xa-Aktivität von Nadroparin-Calcium beträgt nach subkutaner Gabe ca. 3,5 Stunden. Anti-Xa Aktivität ist noch mindestens 18 Stunden nach Injektion von 1900 IE anti-XA messbar.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine klinische Studie, die die Pharmakokinetik von Nadroparin bei intravenöser Gabe in Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade untersuchte, zeigte einen Zusammenhang zwischen Nadroparinclearance und Kreatininclearance. Eine große inter-individuelle Variabilität wurde beobachtet.

Bei Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 36–43 ml/min) waren im Vergleich zu gesunden Probanden sowohl die mittlere AUC als auch die Halbwertszeit um 52 bzw. 39% erhöht; die mittlere Plasmaclearance von Nadroparin war auf 63% erniedrigt.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 10-20 ml/min) waren die AUC und die Halbwertszeit um 95 bzw. 112% höher als bei gesunden Patienten. Die Plasmaclearance war um 50% niedriger, als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei Hämodialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 3-6 ml/min), waren im Vergleich zu gesunden Probanden, sowohl die AUC als auch die Halbwertszeit um 62 bzw. 65% erhöht. Die Plasmaclearance bei Hämodialysepatienten war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 67% herabgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität von Einzeldosen, zur chronischen Toxizität, Genotoxizität, zum mutagenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydroxidlösung oder verdünnte HCl-Lösung zur pH-Einstellung,
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 nicht graduierte Fertigspritzen zu 0,3 ml

6 (10, 20) nicht graduierte Fertigspritzen zu 0,2 (0,3 und 0,4) ml

6 (10, 20) graduierte Fertigspritzen zu 0,6 (0,8 und 1,0) ml

Graduierter oder ungraduierter Typ 1 Glaszylinder mit 1 ml Kapazität.

Kolbenstopper aus Chlorbutyl-Elastomer

Kolben aus Polypropylen

Nadel aus rostfreiem Stahl

Nadelschutz aus Kautschuk oder Styrenbutadien

Sicherheitszylinder in transparentem Styrenbutadien- Copolymer, der die Nadel nach Gebrauch umschließt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare bis schwach opalisierende, farblose bis höchstens leicht gelbe, leicht braune oder leicht dunkelgelbe Lösungen verwenden. Fraxiparin - Fertigspritzen sind nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 1-21067

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig