

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FRAXODI® 19.000 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1,0 ml Injektionslösung enthält 19.000 I.E. anti-Xa Nadroparin-Calcium, entsprechend 95 bis 130 I.E. anti-Xa/mg, ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 4.500 Dalton.

0,8 ml Injektionslösung enthält 15.200 I.E. anti-Xa Nadroparin-Calcium.

0,6 ml Injektionslösung enthält 11.400 I.E. anti-Xa Nadroparin-Calcium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung. Die Lösung ist steril und klar, pH 4,5 bis 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie tiefer Venenthrombosen.

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Bei subkutaner Applikation von FRAXODI ist die seitliche Bauchwand der übliche Injektionsort; alternativ kann FRAXODI in den Oberschenkel injiziert werden. Der Einstich der Injektionsnadel erfolgt senkrecht in eine mit Daumen und Zeigefinger gebildete Hautfalte; diese muss bis zum Abschluss der Injektion vorsichtig, aber gut festgehalten werden. Die Einstichstelle sollte nicht massiert werden.

Dosierung

Therapie tiefer Venenthrombosen

FRAXODI sollte einmal täglich, üblicherweise für die Dauer von 10 Tagen, s. c. injiziert werden, und zwar in einer dem Körpergewicht des Patienten angepassten Dosierung (siehe nachfolgende Tabelle).

Mit der Gabe von oralen Antikoagulantien sollte am ersten Tag begonnen werden. Die Behandlungsdauer mit FRAXODI beträgt mindestens 5 Tage und sollte so lange fortgesetzt werden, bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist.

Bei Patienten mit Thrombophilie oder komplizierter tiefer Venenthrombose oder bei erhöhter Gefahr von Blutungskomplikationen sollte eine zweimal tägliche Applikation von Nadroparin-Calcium erwogen werden (siehe Fraxiparine).

Die Fertigspritzen weisen eine Graduierung in 0,1-ml-Schritten auf. Für Patienten, die eine Dosierung von 0,4 ml, 0,5 ml, 0,7 ml oder 0,9 ml entsprechend ihrem individuellen Körpergewicht benötigen, kann die korrekte Dosierung dadurch erhalten werden, dass die jeweils höher dosierte Fertigspritze verwendet wird, nachdem die überschüssige Menge von 0,1 ml oder 0,2 ml vor Gebrauch entfernt wurde.

Therapie akuter tiefer Venenthrombosen

Gewicht in kg	Therapie tiefer Venenthrombosen ml s. c. Injektion 1-mal täglich
< 50	0,4 ml
50 bis 59	0,5 ml
60 bis 69	0,6 ml
70 bis 79	0,7 ml
80 bis 89	0,8 ml
≥ 90	0,9 ml

Kontrollen während der Therapie

Wegen der Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist die Thrombozytenzahl während der Behandlung mit FRAXODI regelmäßig zu kontrollieren.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen werden empfohlen vor Beginn der Therapie, am 1. Tag der Therapie und anschließend regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Therapie.

Gelegentlich tritt zu Beginn der Behandlung eine leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000/Mikroliter und 150.000/Mikroliter auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten werden Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten unter 100.000/Mikroliter oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht sensibilisierten Patienten beginnt der Thrombozytenabfall hauptsächlich 6 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn, bei sensibilisierten unter Umständen innerhalb weniger Stunden. Die schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. In solchen Fällen ist FRAXODI sofort abzusetzen und eine andere antithrombotische Behandlung in Betracht zu ziehen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm in Zukunft keine Heparin-haltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen.

Kinder und Jugendliche

Nadroparin wird nicht für Kinder und Jugendliche empfohlen, da die Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit nicht ausreichen, um Dosierungen für Patienten unter 18 Jahren festzulegen.

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht notwendig, es sei denn, es liegt eine Nierenfunktionsstörung vor. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung zu überprüfen (siehe *Beeinträchtigung der Nierenfunktion* unten und unter Abschnitt 5.2).

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Mittelgradige und schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist mit steigender Exposition gegenüber Nadroparin verbunden. Diese Patienten unterliegen einem erhöhten Risiko einer Thromboembolie und einer Hämorrhagie.

Werden Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3) wegen einer tiefen Venenthrombose behandelt, so sollten die Laborwerte überwacht werden, vorzugsweise anhand von anti-Xa-Spiegel-Bestimmungen (amidolytische Methode mit chromogenem Substrat). Die anti-Xa-Aktivität kann am 2. und 4. Tag kontrolliert werden, etwa 4 bis 6 Stunden nach s. c. Applikation. Anti-Xa-Werte über 1,8 I.E./ml können Ausdruck einer Überdosierung sein und sollten zu einer Dosisreduzierung führen.

Nadroparin ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, *Gegenanzeigen*).

4.3 Gegenanzeigen

FRAXODI darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Nadroparin-Calcium, gegen Heparin oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile
- Aktuellen oder aus der Anamnese bekannten Heparin-assoziierten Thrombozytopenien (Typ II) oder aus der Anamnese bekannten Nadroparin-assoziierten Thrombozytopenien (siehe Abschnitt 4.4)
- Intraokularen Blutungen oder anderen aktiven Blutungsprozessen oder erhöhtem Risiko für Blutungen in Bezug auf Störungen der Hämostase (hämorrhagische Diathese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Thrombozytopenie), außer bei Verbrauchskoagulopathie, die nicht durch Heparin induziert ist
- Organläsionen, die zu Blutungen neigen können, wie akuten Magen-Darm-Geschwüren, zerebralen Blutungen und zerebralem Aneurysma
- Hämorrhagischem Schlaganfall
- Akut infektiöser Endokarditis
- Schwerem, unkontrollierbarem Bluthochdruck
- Schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Verletzungen und operativen Eingriffen am Zentralnervensystem sowie am Auge und Ohr
- Retinopathien, Glaskörperblutungen
- Abortus imminens
- Regionalanästhesie (Spinal- oder Epiduralanästhesie)
- Lumbalpunktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombozytopenie und Störungen der Thrombozytenfunktion.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Aufgrund der Möglichkeit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie **sollte die Thrombozytenzahl während der ge-**

Samten Dauer der Nadroparin-Behandlung kontrolliert werden.

Es wurden seltene Fälle einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie, die gelegentlich schwer verliefen, berichtet, diese können mit arterieller oder venöser Thrombose verbunden sein. Eine derartige Diagnose sollte in den folgenden Situationen in Erwägung gezogen werden:

- Thrombozytopenie
- Jede signifikante Reduktion der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % im Vergleich zum Ausgangswert)
- Verschlechterung der initialen Thrombose im Verlauf der Therapie
- Thrombose, die im Verlauf der Therapie auftritt
- Verbrauchskoagulopathie

In diesem Fall muss die Nadroparin-Behandlung abgebrochen werden.

Diese Effekte sind wahrscheinlich immunoallergischer Natur und werden im Fall einer ersten Behandlung hauptsächlich zwischen dem 5. und dem 21. Behandlungstag berichtet. Sie können aber auch wesentlich früher auftreten, wenn aus der Anamnese eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie hervorgeht.

Falls in der Vorgeschichte eine Thrombozytopenie mit Heparin aufgetreten ist (entweder Standard- oder niedermolekulares Heparin), kann eine Behandlung mit Nadroparin, falls notwendig, in Erwägung gezogen werden. In solchen Fällen ist mindestens täglich eine sorgfältige klinische Überwachung und die Kontrolle der Thrombozytenzahl durchzuführen. Falls eine Thrombozytopenie auftritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Wenn eine Thrombozytopenie mit Heparin auftritt (entweder Standardheparin oder niedermolekulares Heparin) sollte die Substitution mit einer anderen Antithrombotika-Klasse in Erwägung gezogen werden. Falls nicht verfügbar kann die Substitution mit einem anderen niedermolekularen Heparin in Betracht gezogen werden, wenn die Anwendung von Heparin unumgänglich ist. In solchen Fällen sollte die Kontrolle der Thrombozytenzahl mindestens täglich erfolgen und die Behandlung sollte so schnell wie möglich abgebrochen werden, da Fälle einer initialen Thrombozytopenie beschrieben wurden, die nach der Substitution fort-dauerten (siehe Abschnitt 4.3).

In-vitro-Thrombozytenaggregationstests sind bei der Diagnose der Heparin-induzierten Thrombozytopenie nur von begrenztem Wert.

Vorsicht sollte ausgeübt werden, wenn Nadroparin in den folgenden Situationen angewendet wird, da diese mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden sein können:

- Leberinsuffizienz
- Schwere arterielle Hypertonie
- Peptische Ulzeration in der Vorgeschichte, bei Verdacht auf intrakranielle Tumore mit Blutungsneigung oder anderen organischen Läsionen, die zur Blutung neigen
- Gefäßkrankungen der Chorio-Retina

- Während der postoperativen Phase nach einer Operation am Gehirn, am Rückenmark oder am Auge
- Gleichzeitige Behandlung mit oralen Antikoagulantien

FRAXODI sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- oder der Pankreasfunktion, bei Nieren- und/oder Harnleitersteinen, bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen, sowie bei Patienten, die sich vor kurzem einer Operation unterzogen haben und eine hochdosierte FRAXODI-Behandlung erhalten.

Bei Patienten mit Operationen in den letzten 5 Tagen wird die Anwendung von FRAXODI nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Heparin kann die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu einer Hyperkaliämie führen kann, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Kaliumplasmaspiegel oder bei Patienten mit Risiko für erhöhte Kaliumplasmaspiegel, wie Diabetes mellitus, dauerhafter Beeinträchtigung der Nierenfunktion, vorbestehender stoffwechselbedingter Azidose oder der Einnahme von Medikamenten, die den Kaliumplasmaspiegel erhöhen (z. B. ACE-Hemmer [Angiotensin-Converting-Enzym], nicht-steroidale Antiphlogistika [NSAIDs]). Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint mit der Dauer der Therapie anzusteigen, ist aber in der Regel reversibel. Die Kaliumplasmaspiegel sollten bei Risikopatienten kontrolliert werden.

Spinal- oder Epiduralanästhesie/Lumbalpunktion und die begleitende Gabe von Arzneimitteln

Wegen der Gefahr einer Hämatombildung, welche zu anhaltenden neurologischen Ausfallerscheinungen und Paraplegie führen kann, sind Lumbalpunktion, Spinal- oder Epiduralanästhesie kontraindiziert bei Patienten, die eine kurative Behandlung mit FRAXODI erhalten (siehe Abschnitt 4.3). FRAXODI sollte unter Vorsicht und nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten angewendet werden, die eine präventive Behandlung erhalten und die eine Lumbalpunktion, Spinal- oder Epiduralanästhesie bekommen. Das Risiko eines spinalen/epiduralen Hämatoms wird erhöht durch einen epiduralen Verweil-Katheter oder durch die gleichzeitige Gabe von anderen Medikamenten, die ebenfalls die Blutgerinnung beeinflussen, wie NSAIDs, Plättchenaggregationshemmern oder anderen Antikoagulantien. Das Risiko scheint sich auch durch traumatische oder wiederholte Epidural- oder Spinalpunktionen zu erhöhen. Bisher liegen keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien vor, die die sichere Anwendung höherer Dosen von FRAXODI (wie z. B. zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko angewendet) bei gleichzeitiger Anwendung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren belegen. Daher sollte die gleichzeitige Verschreibung einer neuraxialen Blockade und einer Therapie mit Antikoagulantien in folgenden Situationen nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen:

- Bei Patienten, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, muss der Nutzen einer neuraxialen Blockade sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden.
- Bei Patienten, für die eine elektive Operation mit neuraxialer Blockade geplant ist, muss der Nutzen einer antikoagulativen Therapie sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden.

Im Fall von Patienten mit Lumbalpunktion, Spinal- oder Epiduralanästhesie sollten mindestens 12 Stunden zwischen der Nadroparin-Injektion bei prophylaktischer Dosis, oder 24 Stunden bei Behandlungsdosis, und der Einführung oder der Entfernung des Spinal-/Epiduralkatheters oder der Nadel vergehen, wobei die Produkteigenschaften und das Patientenprofil berücksichtigt werden sollten. Für Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion können längere Intervalle erwogen werden. Nachfolgende Dosen sollten erst verabreicht werden, wenn mindestens vier Stunden vergangen sind. Die erneute Verabreichung von Nadroparin sollte verschoben werden, bis der chirurgische Eingriff beendet ist.

Die Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen neurologischer Beeinträchtigung, wie Rückenschmerz, sensorische und motorische Defizite (Taubheitsgefühl und Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung, häufig kontrolliert werden. Falls eine neurologische Störung festgestellt wird, sollte unverzüglich mit einer Behandlung begonnen werden. Das Krankenpflegepersonal sollte darin ausgebildet sein, solche Anzeichen und Symptome zu erkennen. Die Patienten sollten angewiesen werden ihren Arzt unverzüglich zu informieren, falls sie eines dieser Symptome wahrnehmen.

Falls Anzeichen oder Symptome von spinalen Hämatomen vermutet werden, sollte umgehend eine Diagnosestellung und Behandlung, einschließlich Rückenmarksdekompression, eingeleitet werden.

Falls während des Setzens des Katheters eine signifikante oder offensichtliche Blutung auftritt, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung stattfinden, bevor mit der Heparin-Therapie begonnen oder diese fortgesetzt wird.

Salicylate, nicht-steroidale Antiphlogistika und Thrombozytenaggregationshemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure, anderen Salicylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika und Thrombozytenaggregationshemmern wird nicht empfohlen, da diese das Risiko einer Blutung erhöhen können. Wo solche Kombinationen nicht vermieden werden können, sollte eine sorgfältige klinische und biologische Überwachung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von FRAXODI bei Kindern liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Die Anwendung von FRAXODI bei Kindern wird deshalb nicht empfohlen, bis weitere Daten vorliegen.

Ältere Menschen

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung die Nierenfunktion zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.3).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Nadroparin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, was zu erhöhter Nadroparin-Exposition bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung führt (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden, da sie einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind.

Für Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min und < 60 ml/min), die eine kurative Behandlung erhalten, kann eine reduzierte Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hautnekrosen

In sehr seltenen Fällen wurden unter Standard- oder niedermolekularem Heparin Hautnekrosen, gewöhnlich an der Einstichstelle, beobachtet, denen eine Purpura oder infiltrierte oder schmerzhafte erythematöse Hautstellen, mit oder ohne generellen Symptomen, vorangingen. In diesen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Latex-Allergie

Der Nadelschutz der Fertigspritzen kann Naturkautschuk enthalten, der bei auf Latex empfindlich reagierenden Personen schwere allergische Reaktionen auslösen kann.

FRAXODI darf nicht intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Aufgrund des Risikos der Bildung von Hämatomen während der FRAXODI-Therapie sollte die intramuskuläre Injektion anderer Arzneimittel vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nadroparin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die orale Antikoagulantien, systemische (Glucocorticosteroide und Dextrane erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure (oder anderen Salicylaten), nicht-steroidalen Antiphlogistika und Thrombozytenaggregationshemmern wird nicht empfohlen, da diese das Risiko für eine Blutung erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wechselwirkung von Heparin mit Nitroglycerin intravenös, die zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin führen kann, kann für FRAXODI nicht ausgeschlossen werden. Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit FRAXODI angewendet werden.

Die Gabe von FRAXODI sollte bei Patienten, die auf orale Antikoagulantien umgestellt werden, so lange fortgesetzt werden, bis eine stabile INR (International Normalized Ratio) im gewünschten Bereich erreicht worden ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien zur Wirkung von Nadroparin auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf fruchtschädigende oder fetotoxische Einflüsse ergeben. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Informationen über eine Plazentagängigkeit vor. Erfahrungen, beruhend auf einer begrenzten Zahl von Anwendungen von Nadroparin-Calcium während der Schwangerschaft, haben keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen gezeigt. Weitere epidemiologische Daten liegen nicht vor. Deshalb wird eine Anwendung von FRAXODI während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dass der therapeutische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Informationen darüber vor, ob Nadroparin-Calcium in die Muttermilch übergeht. Deshalb wird von einer Anwendung von FRAXODI während der Stillzeit abgeraten.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen hämorrhagische Manifestationen, leichte Hämatome an der Injektionsstelle, offene oder versteckte Blutungskomplikationen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes), erhöhte Transaminasen, Reaktionen an der Injektionsstelle, ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration und ein Anstieg der Aminotransferasen-, Gamma-GT-, LDH- und Lipase-Konzentration.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 ($< 1/10.000$)

Die klinische Untersuchung zum Vergleich von FRAXODI mit der üblichen zweimal täglichen Gabe von Nadroparin-Calcium bestätigte das bekannte Sicherheitsprofil des Wirkstoffs. In dieser Studie traten bei 3,8% der einmal täglich mit Nadroparin-Calcium behandelten Patienten und bei 4,5% der zweimal täglich mit Nadroparin-Calcium behandelten Patienten Nebenwirkungen auf.

Die Anwendungserfahrung mit Nadroparin-Calcium zeigt, dass bei etwa 3% der prophylaktisch behandelten Patienten Nebenwirkungen auftraten.

Siehe Tabelle

Fälle von schweren unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. intrakraniellen Blutungen und Augenblutungen, wurden ebenfalls berichtet.

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</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 Antikörpervermittelter Heparin-induzierter Thrombozytopenien (Typ II) siehe Abschnitt 4.4), Thrombozytose Eosinophilie, die nach Absetzen reversibel ist	Thrombozythämie über 1.000.000/mm ³ , hauptsächlich postoperativ beobachtet
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich kutane Reaktionen)

Fortsetzung Tabelle

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Reversibler Hypoaldosteronismus	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>					Reversible Hyperkaliämie in Zusammenhang mit Heparin-induzierter Aldosteron-Suppression, insbesondere bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		Anstieg der Transaminasen, normalerweise vorübergehend			
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>					Priapismus
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>				Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Pruritus Alopezie Hautnekrosen, normalerweise an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.4)	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Leichte Hämatome 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		Kalzinose an der Injektionsstelle Kalzinose 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	
<u>Untersuchungen</u>		Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration Anstieg der Aminotransferase-, Gamma-GT-, LDH- und Lipase-Konzentration			

Peridurale Blutungen im Lumbalbereich nach Katheter-Spinalanästhesie, die zu Paraplegie führten, wurden beobachtet.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen:

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung tiefer Venenthrombosen sollte die Verlängerung des aPTT-Wertes nur als Ausmaß der Überdosierung betrachtet werden. Dosiserhöhungen mit dem Ziel einer aPTT-Verlängerung bergen die Gefahr einer Überdosierung oder von Blu-

tungen in sich. Blutungen stellen das Hauptsymptom einer Überdosierung dar. Eine Überwachung der Thrombozytenzahl und anderer Gerinnungsparameter ist anzuraten.

Geringfügige Blutungen erfordern selten eine spezifische Behandlung, häufig ist es ausreichend, die nächste FRAXODI-Dosis zu reduzieren oder zu verzögern. Die Gabe von Protaminsulfat sollte nur erwogen werden, wenn der Zustand des Patienten ernst ist.

Die gerinnungshemmende Wirkung von FRAXODI wird weitgehend neutralisiert, aber es verbleibt eine gewisse anti-Xa-Restaktivität (etwa 25%). 6 mg Protaminsulfat neutralisieren etwa 950 I.E. anti-Xa Nadroparin. Bei der Menge an Protamin, die injiziert werden soll, sollte die Zeit berücksichtigt werden, die seit der Heparin-Injektion vergangen ist; eine Reduktion der Protamin-Dosis kann angemessen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum
ATC-Code: B01A B06

FRAXODI ist das Calciumsalz von Nadroparin, einem niedermolekularen Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 4.500 Dalton; es wird durch Depolymerisation von Standardheparin hergestellt. Strukturell handelt es sich um ein Glykosaminoglykan. Nadroparin hemmt vor allem den Faktor Xa sowie in geringerem Ausmaß Thrombin. Die Hemmung wird teilweise über den Plasmaproteasehemmer Antithrombin III vermittelt. Nadroparin hat im Vergleich zu Heparin eine geringere Wirkung auf die Thrombozytenfunktion und -aggregation und nur einen geringen Einfluss auf die primäre Blutstillung. Die biologische Aktivität verschiedener niedermolekularer Heparine kann nicht mit einem Test ausgedrückt werden, der einfache Dosisvergleiche zwischen verschiedenen Präparaten erlaubt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter wurden über die Messung der anti-Xa-Aktivität im Plasma bestimmt. Nach subkutaner Injektion wird die maximale anti-Xa-Aktivität (C_{max}) nach etwa 4 bis 6 Stunden (t_{max}) erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Injektion beträgt etwa 8 bis 10 Stunden. Nach intravenöser Injektion wird die maximale anti-Xa-Konzentration im Plasma innerhalb von weniger als 10 Minuten erreicht, die Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Die Bioverfügbarkeit hinsichtlich der anti-Xa-Aktivität ist fast vollständig (etwa 98%).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Im Rahmen einer klinischen Studie über die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Nadroparin bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion unterschiedlicher Ausprägung wurde eine Korrelation zwischen der Nadroparin-Clearance und der Kreatinin-Clearance festgestellt. Im Vergleich zu gesunden Probanden waren bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 36–43 ml/min) sowohl die mittlere AUC wie auch die Eliminationshalbwertszeit um 52 bzw. 39% erhöht. Bei diesen Patienten war die mittlere Plasma-Clearance von Nadroparin auf 63% des Normalwerts gesenkt. In der Studie wurden starke interindividuelle Schwankungen beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10–20 ml/min) waren die

mittlere AUC und die Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden um 95 bzw. 112% erhöht. Die Plasma-Clearance von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 50% vermindert. Bei Hämodialyse-Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 3–6 ml/min) waren die mittlere AUC und die Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden um 62% bzw. 65% erhöht. Die Plasma-Clearance von Hämodialyse-Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 67% vermindert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Weitere relevante präklinische Daten, die über die Angaben der Fachinformation hinausgehen, liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydroxid/Salzsäure 10% (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Fertigspritze besteht aus einem Typ-I-Glaszylinder mit Edelstahlkanüle und Nadel-schutz aus Natur- und/oder Styrol-Butadien-Kautschuk, einem Sicherheitszylinder aus Polypropylen und einem Kolben mit Dichtlippe aus Butylchlorid-Elastomer.

Packungen mit 2, 6, 10, 20, 30 und 50 graduierten Fertigspritzen zu je 0,6 ml Injektionslösung (0,6 ml Injektionslösung enthält Nadroparin-Calcium 11.400 I.E. anti-Xa).

Packungen mit 2, 6, 10, 20, 30 und 50 graduierten Fertigspritzen zu je 0,8 ml Injektionslösung (0,8 ml Injektionslösung enthält Nadroparin-Calcium 15.200 I.E. anti-Xa).

Packungen mit 2, 6 und 10 graduierten Fertigspritzen zu je 1,0 ml Injektionslösung (1,0 ml Injektionslösung enthält Nadroparin-Calcium 19.000 I.E. anti-Xa).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Verwerfen Sie Injektionslösungen, deren Aussehen sich geän-

dert hat. Nur für den einmaligen Gebrauch. Verwerfen Sie unverbrauchte Restlösungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

49834.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.12.2000/04.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt