

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fraxiparin® 0,6 ml

Fraxiparin® 0,8 ml

Wirkstoff: Nadroparin-Calcium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 9.500 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.

Fraxiparin 0,6 ml

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 5.700 I.E. anti-Xa Nadroparin-Calcium.

Fraxiparin 0,8 ml

1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält 7.600 I.E. anti-Xa Nadroparin-Calcium.

Sonstige Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist steril und klar, pH 5,0–7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Perioperative Thromboseprophylaxe:

- Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko (z. B. Allgemeinchirurgie).
- Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie, wie z. B. Hüftersatzchirurgie).
- Therapie tiefer Venenthrombosen.
- Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse und Hämofiltration.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei subkutaner Applikation von Fraxiparin ist die seitliche Bauchwand der übliche Injektionsort; alternativ kann Fraxiparin 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. Während einer Dialyse wird Fraxiparin in den arteriellen Schenkel appliziert.

*Perioperative Thromboseprophylaxe*Allgemeinchirurgie mit Risiko thromboembolischer Komplikationen

0,3 ml (2.850 I. E. anti-Xa) subkutan 2 Stunden vor der Operation, danach 0,3 ml (2.850 I. E. anti-Xa) subkutan jeden Morgen bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten, mindestens aber für die Dauer von 7 Tagen.

Allgemeinchirurgie mit zusätzlichen Risikofaktoren und bei elektiven Hüftoperationen

Die Initialdosierungen sollten 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Operation injiziert werden. Diese Dosen und die folgenden täglichen Einmaldosen sollten in Übereinstimmung mit dem im Folgenden aufgeführten Schema an das Körpergewicht angepasst werden. Die Behandlung sollte solange, wie das Thromboserisiko besteht – mindestens jedoch 10 Tage –, fortgesetzt werden.

Orthopädische Eingriffe s.c. Injektion 1-mal täglich		
Gewicht in kg	Präoperativ und postoperativ für 3 Tage	Ab 4. post- operativem Tag
<50	0,2 ml	0,3 ml
50–69	0,3 ml	0,4 ml
≥70	0,4 ml	0,6 ml

Therapie tiefer Venenthrombosen

Fraxiparin sollte zweimal täglich (alle 12 Stunden) 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 Fraxiparin beträgt mindestens 5 Tage und sollte solange fortgesetzt werden, bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist.

Die Fertigspritzen zu 0,6 ml und 0,8 ml weisen eine Graduierung in 0,1 ml Schritten auf. Für Patienten, die eine Dosierung von 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 vor Gebrauch entfernt wurde.

Gewicht in kg	Behandlung von tiefen Venenthrombosen s.c. Injektion 2-mal täglich
<50	0,4 ml
50–59	0,5 ml
60–69	0,6 ml
70–79	0,7 ml
80–89	0,8 ml
≥90	0,9 ml

Gerinnungshemmung während der Hämodialyse und Hämofiltration

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell eingestellt werden. Fraxiparin wird üblicherweise jeweils zu Dialysebeginn als Einmaldosis in den arteriellen Schenkel verabreicht. In nachfolgender Tabelle sind die empfohlenen Anfangsdosen für Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko aufgeführt. Bei Dialysen, die länger als 4 Stunden dauern, kann während der Dialyse zusätzlich eine geringere Dosis verabreicht werden. In Abhängigkeit von den Dialyseergebnissen in den ersten Dialysesitzungen sollten die Dosierungen in den nachfolgenden Dialysesitzungen entsprechend angepasst werden.

Gewicht in kg	Gerinnungshemmung während der Hämodialyse und Hämofiltration intraarterielle Injektion bei Dialysebeginn
<50	0,3 ml
50–69	0,4 ml
≥70	0,6 ml

Kontrollen während der Therapie

Wegen der Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist die Thrombozytenzahl während der Behandlung mit Fraxiparin 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 Antikörpervermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich 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 Fraxiparin 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.

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, und zwar etwa 3 Stunden nach s.c. Applikation, und sollte im Bereich 0,5 bis 1,2 I. E. anti-Xa/ml liegen.

Besondere Empfehlungen für die Anwendung von Fraxiparin bei Kindern können nicht gegeben werden bis weitere Daten vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Fraxiparin darf nicht angewendet werden bei :

- Überempfindlichkeit gegenüber Nadroparin-Calcium und/oder Heparin,
- aktuellen oder aus der Anamnese bekannten Heparin-assoziierte Thrombozytopenien (Typ II),
- Organläsionen, die zu Blutungen neigen können wie:
 - akuten Magen-Darm-Geschwüren, zerebralen Blutungen und zerebralem Aneurysma,
- schweren Gerinnungsstörungen (hämorrhagische Diathese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Thrombozytopenie),
- schwerem unkontrollierbarem Bluthochdruck,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ~30 ml/ min) ausgenommen bei Hämodialysebehandlung,
- infektiöser Endokarditis,
- Verletzungen und operativen Eingriffen am Zentralnervensystem sowie am Auge und Ohr,
- intraokularen Blutungen oder anderen aktiven Blutungsprozessen,
- Retinopathien, Glaskörperblutungen,
- Abortus imminens,
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen: Regionalanästhesie (Spinal- oder Epiduralanästhesie), Lumbalpunktion.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fraxiparin sollte unter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Thrombozytopenie und Störungen der Thrombozytenfunktion,
- Störungen der Leber- oder Pankreasfunktion,
- unkontrollierbarem Bluthochdruck,
- leichter bis mittelgradiger Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ~30 und ~60 ml/min.), die eine kurative antithrombotische Behandlung erhalten (eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden, siehe Abschnitt 4.2),
- peptischen Ulzera in der Vorgeschichte,
- Verdacht auf intrakranielle Tumore mit Blutungsneigung,
- Nieren- und/oder Harnleitersteinen,
- Lumbalpunktion,
- Spinal- oder Epiduralanästhesie,
- gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen, sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Gerinnungshemmern (oralen Antikoagulanzen) oder Plättchenaggregationshemmern (z. B. ASS),
- hochdosierter Fraxiparin-Behandlung nach kürzlichen Operationen.

Heparin kann die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu einer Hyperkaliämie führen kann, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Kaliumplasmaspiegel oder bei Patienten mit erhöhtem 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, 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.

Wegen der Gefahr einer Hämatabildung, welche zu neurologischen Ausfallserscheinungen und Paraplegie führen kann, sind Lumbalpunktion, Spinal- oder Epiduralanästhesie kontraindiziert bei Patienten, die eine kurative Behandlung mit Fraxiparin erhalten (siehe Abschnitt 4.3). Fraxiparin 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 Antikoagulanzen. Das Risiko scheint sich auch durch traumatische oder wiederholte Epiduraloder Spinalpunktionen zu erhöhen.

Bisher liegen keine Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien vor, die die sichere Anwendung höherer Dosen von Fraxiparin (wie z. B. zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko verwendet) bei gleichzeitiger Anwendung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren belegen.

Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarksnahen Anästhesieverfahrens sorgfältig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle zu achten ist.

Zur Anwendung von Fraxiparin bei Kindern liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Die Anwendung von Fraxiparin bei Kindern wird deshalb nicht empfohlen bis weitere Daten vorliegen.

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

Fraxiparin darf nicht intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Auf Grund des Risikos der Bildung von Hämatomen während der Fraxiparin Therapie sollte die intramuskuläre Injektion anderer Arzneimittel vermieden werden.

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 vorangingen. In diesen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Fraxiparin verstärken und das Blutungsrisiko erhöhen:

- orale Antikoagulantien,
- Acetylsalicylsäure,
- nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID),
- Thrombozytenaggregationshemmer,
- Kortikosteroide
- Dextran.

Die Wechselwirkung von Heparin mit Nitroglycerin intravenös, die zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin führen kann, kann für Fraxiparin nicht ausgeschlossen werden.

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit Fraxiparin angewendet werden.

Die Gabe von Fraxiparin sollte bei Patienten, die auf orale Antikoagulanzen umgestellt werden, solange fortgesetzt werden, bis eine stabile INR (international normalized ratio) im gewünschten Bereich erreicht worden ist.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Tierexperimentelle Studien haben keinen Hinweis 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 während der Schwangerschaft, haben keine unerwünschten Wirkungen auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen gezeigt. Weitere epidemiologische Daten liegen nicht vor. Deshalb wird eine Anwendung von Fraxiparin 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 Fraxiparin während der Stillzeit abgeraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 3 % der prophylaktisch behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Häufig (<1/100):

- **Allgemein:** Subkutane Hämatome an der Injektionsstelle.
- Offene oder versteckte Blutungskomplikationen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes).
- Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration.
- Anstieg der Transaminasen-, Gamma-GT-, LDH- und Lipase-Konzentration.

Gelegentlich (≥1/1000 und <1/100):

Leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I), siehe auch unter Punkt 4.2 „Kontrollen während der Therapie“.

Selten (<1/10.000 und <1/1000):

- **Allgemein:** allergische Reaktionen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Urtikaria, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen, Blutdruckabfall, Hautnekrosen (siehe Abschnitt 4.4),
- in Einzelfällen Auftreten von Knoten (Granulom) an der Injektionsstelle,
- Anaphylaktoide Reaktionen, anaphylaktischer Schock, Angioödem, Eosinophilie, die nach Absetzen reversibel ist.
- Alopezie,
- Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenie (Typ II), (siehe Abschnitt 4.2),
- **Endokrines System:** reversibler Hypoadosteronismus,
- **Leber:** Transaminasenanstieg auf das 3-bis 5-fache des Normalwertes, normalerweise vorübergehend.

Sehr selten (<1/10.000):

- Kalzinose an der Injektionsstelle, insbesondere bei Patienten mit schwerem Nierenversagen,

- Thrombozythämie über 1.000.000/mm³, hauptsächlich postoperativ beobachtet.

Fälle von Priapismus wurden berichtet. Fälle von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie z. B. intrakranielle Blutungen und Augenblutungen, wurden ebenfalls berichtet.

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

4.9 Überdosierung

Bei Hämodialyse-Patienten und bei der Behandlung von tiefer Venenthrombose sollte eine Verlängerung des aPTT-Wertes nur als ein Zeichen einer Überdosierung betrachtet werden. Dosiserhöhungen mit dem Ziel einer aPTT-Verlängerung bergen die Gefahr einer Überdosierung oder von Blutungen in sich. Blutungen stellen das Hauptzeichen 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 Fraxiparin-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 Fraxiparin wird weitgehend neutralisiert, aber es verbleibt eine gewisse anti-Xa-Restaktivität (etwa 25 %). 6 mg Protaminsulfat neutralisieren etwa 950 I. E. anti-Xa Nadroparin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

B01A B06 Antithrombotikum

Fraxiparin ist das Calciumsalz von Nadroparin, einem niedermolekularen Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 4500 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 3 Stunden (t_{max}) erreicht.

Die Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Injektion beträgt etwa 3,5 Stunden. Nach intravenöser Injektion wird die maximale anti-Xa-Konzentration im Plasma innerhalb von weniger als 10 Minuten erreicht, die Halbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Die Bioverfügbarkeit hinsichtlich der anti-Xa-Aktivität ist fast vollständig (etwa 98 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Nicht relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Untersuchungen zur Kompatibilität vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Injektionslösung ist 3 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Lagerungshinweise Nicht über +30 ~C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses Fertigspritze, bestehend aus einem Typ-I-Glaszylinder mit Edelstahlkanüle und Nadelschutz aus Naturgummi und/oder Styrol-Butadien-Kautschuk, einem Sicherheitszylinder aus Polypropylen und einem Kolben mit Dichtlippe aus Butylchlorid-Elastomer.

Fraxiparin 0,6:

Packungen mit 10 N 1, 20 N 2 graduierten Fertigspritzen zu je 0,6 ml Injektionslösung, Klinikpackungen mit 10 graduierten Fertigspritzen zu je 0,6 ml Injektionslösung.

Fraxiparin 0,8:

Packungen mit 10 N 1, 20 N 2 graduierten Fertigspritzen zu je 0,8 ml Injektionslösung, Klinikpackungen mit 10 graduierten Fertigspritzen zu je 0,8 ml Injektionslösung.

6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung

Siehe Abschnitt 4.2 und Gebrauchsinformation.

Vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Verwerfen Sie Injektionslösungen, deren Aussehen sich geändert hat. Nur für den einmaligen Gebrauch. Verwerfen Sie unverbrauchte Restlösungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München

Service Tel.: 0800 1 22 33 55

Service Fax: 0800 1 22 33 66 e-mail: produkt.info~[gsk.com](mailto:produkt.info~gsk.com) http: //www.glaxosmithkline.de

Umgepackt und parallel vertrieben von:

docpharm® Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA
Reetzstr. 83, 76327 Pfinztal

8. Zulassungsnummer

Fraxiparin® 0,6:

Fraxiparin® 0,8:

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Fraxiparin® 0,6:

Fraxiparin® 0,8:

10. STAND DER INFORMATION

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig