

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FRAXIPARINE® FORTE 11400 i.e. anti-Xa/0,6 ml raztopina za injiciranje

FRAXIPARINE® FORTE 15200 i.e. anti-Xa/0,8 ml raztopina za injiciranje

FRAXIPARINE® FORTE 19000 i.e. anti-Xa/1,0 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina je kalcijev nadroparinat.

En ml raztopine za injiciranje ustreza 19.000 i.e. anti-Xa.

- FRAXIPARINE FORTE 11400 i.e. anti-Xa/0,6 ml raztopina za injiciranje: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 11.400 i.e. anti-Xa.
- FRAXIPARINE FORTE 15200 i.e. anti-Xa/0,8 ml raztopina za injiciranje: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,8 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 15.200 i.e. anti-Xa.
- FRAXIPARINE FORTE 19000 i.e. anti-Xa/1,0 ml raztopina za injiciranje: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,0 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 19.000 i.e. anti-Xa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo obarvana raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje trombemboličnih bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Proizvajalci posameznih nizkomolekularnih heparinov odmerke navajajo v različnih merskih enotah (enote ali mg), zato je navodilom za odmerjanje vsakega posameznega nizkomolekularnega heparina treba posvetiti posebno pozornost. Med zdravljenjem se kalcijevega nadroparinata in drugih nizkomolekularnih heparinov ne sme zamenjevati. Poleg tega je pozornost potrebna tudi pri uporabi kalcijevega nadroparinata, saj sta na voljo dve jakosti farmacevtske oblike kalcijevega nadroparinata (19000 i.e. anti-Xa/ml in 9500 i.e. anti-Xa/ml), katerih odmerjanje je različno. Poskrbeti je treba, da se vedno uporabi prava jakost farmacevtske oblike kalcijevega nadroparinata. Predpisano odmerjanje je potrebno dosledno upoštevati.

Umerjene napolnjene injekcijske brizge so namenjene za uporabo v primerih, ko je treba odmerek prilagoditi bolnikovi telesni masi.

Zdravilo FRAXIPARINE FORTE ni namenjeno za intramuskularno uporabo.

Ves čas zdravljenja z zdravilom FRAXIPARINE FORTE je treba spremljati število trombocitov (glejte poglavje 4.4).

Pri spinalni/epiduralni anesteziji in spinalni lumbalni punkciji je pri odmerjanju zdravila FRAXIPARINE potrebno upoštevati posebna priporočila (glejte poglavje 4.4).

Ne shranjujte v hladilniku, saj so hladne injekcije lahko boleče (glejte poglavje 6.4).

Način subkutanega dajanja:

Pri subkutanem dajanju se zdravilo običajno injicira pod kožo na področju desne ali leve strani trebušne stene, lahko pa tudi na področju stegna. Da bi preprečili možno izgubo raztopine za injiciranje, iz napolnjenih injekcijskih brizg pred injiciranjem ne smete odstranjevati zračnih mehurčkov. Iglo zabodite pravokotno v stisnjeno kožno gubo. Kožno gubo morate držati nežno, vendar zagotovo vse do konca injiciranja. Mesta injiciranja ne smete drgniti.

Skupine bolnikov

- **Odrasli**
-

ZDRAVLJENJE TROMBEMBOLIČNIH BOLEZNI

Pri zdravljenju trombemboličnih bolezni je treba čim prej uvesti peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, če le-to ni kontraindicirano. Zdravljenja z zdravilom FRAXIPARINE FORTE se ne sme prekiniti, dokler ni doseženo ciljno območje internacionalnega normaliziranega razmerja (International Normalised Ratio - INR).

Priporočljivo je, da se zdravilo FRAXIPARINE FORTE daje subkutano enkrat na dan. Zdravljenje običajno traja deset dni. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi telesni masi (glejte preglednico v nadaljevanju). Ciljni odmerek je 171 i.e. anti-Xa na kilogram telesne mase.

Preglednica: *Odmerjanje zdravila FRAXIPARINE FORTE (odmerki, prilagojeni telesni masi) pri zdravljenju trombemboličnih bolezni*

| Telesna masa (kg) | Enkrat na dan, običajno 10 dni | |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| | Injicirani volumen (ml) | Anti-Xa (i.e.) |
| < 50 | 0,4 | 7600 |
| 50–59 | 0,5 | 9500 |
| 60–69 | 0,6 | 11400 |
| 70–79 | 0,7 | 13300 |
| 80–89 | 0,8 | 15200 |
| ≥ 90 | 0,9 | 17100 |

- **Pediatrična populacija**

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti odmerjanje pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni bilo določeno. Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila FRAXIPARINE FORTE ni priporočljiva.

- **Starostniki**

Pri starostnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Pred začetkom zdravljenja priporočamo oceno ledvičnega delovanja (glejte *Okvara ledvic* v nadaljevanju in poglavje 5.2).

- **Okvara ledvic**

Zdravljenje tromboličnih bolezni

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 50 ml/min [0,83 ml/s] odmerka zdravila FRAXIPARINE FORTE ni treba prilagajati.

Zmerna in huda okvara ledvic sta povezani z večjo izpostavljenostjo kalcijevemu nadroparinatu. Pri takšnih bolnikih obstaja večje tveganje za pojav trombolije in krvavitev.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 30 ml/min [0,5 ml/s] in < 50 ml/min [0,83 ml/s]) mora zdravnik na osnovi individualnih dejavnikov tveganja za pojav krvavitev in trombolije presoditi o ustreznosti zmanjšanja odmerka in odmerke zmanjšati za 25 do 33 % (glejte poglavji 4.4 ter 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min [0,5 ml/s]) je uporaba zdravila FRAXIPARINE FORTE kontraindicirana (glejte poglavji 4.4 ter 5.2).

- **Okvara jeter**

Pri bolnikih z okvaro jeter študije niso bile izvedene.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila FRAXIPARINE FORTE je kontraindicirana v primeru:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- anamneze s kalcijevim nadroparinatom povzročene trombocitopenije (glejte poglavje 4.4),
- aktivnih krvavitev ali povečanega tveganja za krvavitve zaradi motenj hemostaze, razen v primeru diseminirane intravaskularne koagulacije, ki ni povzročena s heparinom,
- organskih lezij, ki rade krvavijo (npr. aktivni peptični ulkus),
- hemoragičnega cerebrovaskularnega dogodka,
- akutnega infekcijskega endokarditisa,
- hude okvare ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min [0,5 ml/s]), in sicer za zdravljenje tromboličnih bolezni, nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q

Pri bolnikih, ki nizkomekularni heparin dobivajo terapevtsko, je pri elektivnih kirurških posegih kontraindicirana lokalna in/ali regionalna anestezija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

S heparinom povzročena trombocitopenija

Zaradi možnosti pojava s heparinom povzročene trombocitopenije **je treba število trombocitov spremljati ves čas zdravljenja z zdravilom FRAXIPARINE FORTE.**

Poročali so o redkih primerih s heparinom povzročene trombocitopenije, ki je bila včasih huda in bi lahko bila povezana z arterijsko ali vensko trombozo. O možnosti take diagnoze je treba presoditi v primeru:

- trombocitopenije;
- kakršnegakoli pomembnejšega zmanjšanja števila trombocitov (30 do 50 % glede na izhodiščno vrednost);
- poslabšanja začetnega stanja tromboze med zdravljenjem;
- tromboze, ki se pojavi med zdravljenjem;
- diseminirane intravaskularne koagulacije.

V teh primerih je treba zdravljenje z zdravilom FRAXIPARINE FORTE prekiniti.

Ti učinki so verjetno imuno-alergijske narave. V primeru prvega zdravljenja so o njih poročali predvsem med 5. in 21. dnevom zdravljenja, vendar pa se v primeru anamneze s heparinom povzročene trombocitopenije lahko pojavijo že veliko prej.

V primeru anamneze s heparinom povzročene trombocitopenije (bodisi s standardnim bodisi z nizkomolekularnim heparinom) se zdravljenje z zdravilom FRAXIPARINE FORTE lahko uvede, če je to nujno. V tem primeru je potreben skrben klinični nadzor. Število trombocitov je treba določati vsaj enkrat na dan. Če se pojavi trombocitopenija, je treba zdravljenje z zdravilom FRAXIPARINE FORTE nemudoma prekiniti.

V primeru pojava s heparinom povzročene trombocitopenije (bodisi s standardnim bodisi z nizkomolekularnim heparinom) je treba razmisliti o zamenjavi zdravljenja z zdravilom iz druge skupine antitrombotikov. Če zamenjava ni mogoča, zdravljenje s heparinom pa potrebno, je treba razmisliti o zamenjavi z drugim nizkomolekularnim heparinom. V takih primerih je treba število trombocitov določati vsaj enkrat na dan, zdravljenje pa prekiniti takoj, ko je to mogoče, saj so poročali o primerih, ko se je trombocitopenija kljub zamenjavi nadaljevala (glejte poglavje 4.3).

Pri diagnostiki s heparinom povzročene trombocitopenije imajo *in vitro* testi agregacije trombocitov omejeno vrednost.

Primeri, ki so lahko povezani s povečanim tveganjem za krvavitve in terjajo previdnost pri dajanju zdravila FRAXIPARINE FORTE, so:

- odpoved jeter;
- huda arterijska hipertenzija;
- anamneza peptičnega ulkusa ali drugih organskih lezij, ki rade krvavijo;
- okvare žilja žilnice in mrežnice;
- obdobje po operaciji na možganih, hrbtenjači ali očeh.

Okvara ledvic

Znano je, da se kalcijev nadroparinat izloča predvsem preko ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je tako izpostavljenost kalcijevemu nadroparinatu lahko večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro ledvic obstaja tveganje za pojav krvavitev, zato je pri njih treba zdravilo uporabljati previdno.

Pri bolnikih s kreatininskim očistkom od 30 do 50 ml/min [od 0,5 do 0,83 ml/s] mora zdravnik na osnovi individualnih dejavnikov tveganja za pojav krvavitev v primerjavi s tveganjem za trombembolijo presoditi o upravičenosti zmanjšanja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Starostniki

Pred začetkom zdravljenja priporočamo oceno ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.3).

Hiperkaliemija

Heparin lahko zavre izločanje aldosterona iz nadledvične žleze in s tem povzroči hiperkaliemijo. Še posebej se to lahko zgodi pri bolnikih, ki že imajo povečane plazemske vrednosti kalija, ali bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za povečanje plazemskih vrednosti kalija (kot so bolniki s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic, bolniki z že obstoječo metabolno acidozo), ali bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo (npr. zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*)).

Tveganje za hiperkaliemijo se s trajanjem zdravljenja povečuje, vendar pa je običajno reverzibilno.

Pri bolnikih s tveganjem je treba spremljati plazemske vrednosti kalija.

Spinalna/epiduralna anestezija, spinalnalumbalna punkcija in sočasna uporaba zdravil

Uporaba nizkomolekularnih heparinov je pri bolnikih, ki so prejeli spinalno ali epiduralno anestezijo, redko povezana s hematomi, ki lahko povzročijo podaljšano ali trajno paralizo. Tveganje za spinalne/epiduralne hematome je večje pri bolnikih, ki imajo vstavljen epiduralni kateter oziroma sočasno dobivajo tudi druga zdravila, ki lahko vplivajo na hemostazo (kot so nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci agregacije trombocitov ali drugi antikoagulansi). Tveganje je večje tudi pri travmatski ali ponavljajoči se epiduralni ali spinalni punkciji.

Odločitev o sočasni uporabi spinalne/epiduralne anestezije in antikoagulacijskega zdravljenja je treba sprejeti po skrbni oceni posameznih koristi in tveganj pri:

- bolnikih, ki se že zdravijo z antikoagulansi (skrbno je potrebno pretehtati koristi in tveganja spinalne/epiduralne anestezije),
- bolnikih z načrtovanim kirurškim posegom v spinalni/epiduralni anesteziji (skrbno je potrebno pretehtati koristi in tveganja antikoagulacijskega zdravljenja).

Pri bolnikih z lumbalno punkcijo, spinalno ali epiduralno anestezijo mora med injiciranjem zdravila FRAXIPARINE FORTE in vstavitvijo ali odstranitvijo spinalnega/epiduralnega katetra ali igle miniti vsaj 12 ur pri uporabi profilaktičnega odmerka oz. 24 ur pri uporabi terapevtskega odmerka, pri čemer je potrebno upoštevati značilnosti zdravila in profil bolnika. Pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno upoštevati daljše presledke. Naslednji odmerek se lahko uporabi šele po preteku vsaj 4 ur. S ponovno uporabo zdravila FRAXIPARINE FORTE je potrebno počakati do zaključka kirurškega posega..

Bolnike je treba redno spremljati glede znakov in simptomov nevrološke okvare, kot so bolečina v hrbtu, senzorični in motorični izpadi (omrtvelost in šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesja in/ali mehurja. V primeru nevrološke prizadetosti je potrebno urgentno zdravljenje. Medicinsko osebje mora biti naučeno prepoznati te znake in simptome. Bolnikom je potrebno naročiti, da ob pojavu teh znakov nemudoma obvestijo svojega zdravnika.

Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače.

Če se med vstavitvijo katetra pojavi znatna ali očitna krvavitev, je potrebno skrbno oceniti razmerje korist/tveganje preden se začne oz. nadaljuje zdravljenje s heparinom.

Salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci agregacije trombocitov

Pri preprečevanju ali zdravljenju venskih tromboemboličnih bolezni in pri preprečevanju nastanka krvnih strdkov med hemodializo ne priporočamo sočasne uporabe acetilsalicilne kisline, drugih salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil in zaviralcev agregacije trombocitov, saj lahko povečajo tveganje za krvavitve. Če je sočasna uporaba nujna, je potreben skrben klinični in biološki nadzor bolnika.

V kliničnih študijah so bolniki z nestabilno angino pectoris in miokardnim infarktom brez zobca Q prejeli kalcijev nadroparinat v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v odmerku do 325 mg na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Nekroza kože

O nekrozi kože so poročali zelo redko. Pred nekrozo kože se pojavi purpura ali infiltrirane ali boleče eritematozne eflorescence s splošnimi znaki ali brez njih. V takih primerih je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Alergija na lateks

Ščitnik injekcijske igle v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje naravno gumo (lateks). Lahko povzroči resne alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo FRAXIPARINE FORTE je treba dajati previdno bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulansi, sistemskimi (gluko-) kortikosteroidi in dekstrani. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo FRAXIPARINE FORTE in se jim uvede peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, je treba zdravljenje z zdravilom FRAXIPARINE FORTE nadaljevati, dokler se internacionalno normalizirano razmerje (INR) ne ustali v ciljnem območju.

Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline (ali drugih salicilatov), nesteroidnih protivnetnih zdravil in zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočena, saj lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah so bolniki z nestabilno angino pektoris in miokardnim infarktom brez zobca Q prejeli kalcijev nadroparinat v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v odmerku do 325 mg na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Klinične študije o vplivu kalcijevega nadroparinata na plodnost niso bile izvedene.

Nosečnost

V študijah na živalih niso odkrili teratogenih ali fetotoksičnih učinkov. Klinični podatki o prehajanju kalcijevega nadroparinata skozi placento pri nosečnicah so omejeni, zato uporaba zdravila FRAXIPARINE FORTE med nosečnostjo ni priporočljiva, če koristi zdravljenja ne prevladajo nad mogočimi tveganji.

Dojenje

Podatki o izločanju kalcijevega nadroparinata z materinim mlekom so omejeni, zato pri doječih materah uporaba zdravila FRAXIPARINE FORTE ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila FRAXIPARINE FORTE na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena glede na naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$) ter zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: krvavitve na različnih mestih (vključno s primeri spinalnih hematomov), ki so pogostejše pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja (glejte poglavji 4.3 ter 4.5)

Redki: trombocitopenija (vključno s heparinom povzročeno trombocitopenijo), ki je včasih trombotična (glejte poglavje 4.4), trombotična

Zelo redki: eozinofilija, reverzibilna po prekinitvi zdravljenja

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: preobčutljivostne reakcije (vključno z angioedemom in kožnimi reakcijami), anafilaktoidna reakcija

Bolezni živčevja

Neznana: glavobol

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: reverzibilna hiperkaliemija zaradi s heparinom povzročene zaviranja izločanja aldosterona, še posebej pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: povečanje vrednosti transaminaz, običajno prehodno

Bolezni kože in podkožja

Redki: izpuščaj, urtikarija, eritem, pruritus

Zelo redki: nekroza kože, običajno na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: priapizem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: majhni hematomi na mestu injiciranja

V nekaterih primerih se lahko pojavijo trdi vozlički, ki niso znak mehurčkov heparina. Vozlički običajno v nekaj dneh izginejo.

Pogosti: reakcija na mestu injiciranja

Redki: kalcinoza na mestu injiciranja

Kalcinoza je pogostejša pri bolnikih z nenormalnimi vrednostmi kalcija in fosfatov, npr. pri nekaterih bolnikih s kronično odpovedjo ledvic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

JAZMP - T/045 - 18. 05. 2021

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Glavni klinični znak subkutanega ali intravenskega prevelikega odmerjanja so krvavitve. Določiti je treba število trombocitov in drugih faktorjev koagulacije. Manjše krvavitve redko zahtevajo posebno zdravljenje. Navadno zadostuje že zmanjšanje ali odložitev naslednjih odmerkov zdravila FRAXIPARINE FORTE.

Zdravljenje

O uporabi protaminijevega sulfata je treba razmisliti le v hujših primerih. Protaminijev sulfat v veliki meri nevtralizira antikoagulacijski učinek kalcijevega nadroparinata, vendar pa aktivnost anti-Xa ni povsem izničena.

0,6 ml protaminijevega sulfata nevtralizira približno 950 i.e. anti-Xa kalcijevega nadroparinata. Pri določanju količine protamina je treba upoštevati čas, ki je minil od vbrizganja heparina, in glede na to odmerek protamina ustrezno zmanjšati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01AB06

Mehanizem delovanja

Kalcijev nadroparinat je nizkomolekularni heparin, pridobljen z depolimerizacijo standardnega heparina. Je glikozaminoglikan s srednje molekulske maso približno 4300 daltonov.

Kalcijev nadroparinat ima visoko afiniteto za vezavo na plazemski protein antitrombin III (ATIII). Ta vezava povzroči pospešeno zaviranje faktorja Xa, kar prispeva k visokemu antitrombotičnemu potencialu kalcijevega nadroparinata.

Drugi mehanizmi, ki prispevajo k antitrombotičnemu delovanju kalcijevega nadroparinata, so še stimulacija inhibitorja tkivnega faktorja (*tissue factor pathway inhibitor; TFP1*), aktivacija fibrinolize preko neposrednega sproščanja tkivnega aktivatorja plazminogena iz endotelijskih celic in sprememba parametrov krvavitve (zmanjšana viskoznost krvi in povečana fluidnost membran trombocitov in granulocitov).

Farmakodinamični učinki

Razmerje aktivnosti anti-Xa in anti-IIa je pri kalcijevemu nadroparinatu veliko. Kalcijev nadroparinat ima takojšen in podaljšan antitrombotični učinek.

V primerjavi z nefrakcioniranim heparinom kalcijev nadroparinat manj vpliva na funkcijo in agregacijo trombocitov ter le neznatno na primarno hemostazo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti kalcijevega nadroparinata so bile določene na podlagi biološke aktivnosti, to je z merjenjem aktivnosti antifaktorja Xa.

Absorpcija

Pri subkutanem dajanju je največja aktivnost anti-Xa (C_{\max}) dosežena po približno 3 do 5 urah (T_{\max}).

Biološka uporabnost je skoraj popolna (približno 88-odstotna).

Po intravenskem injiciranju so največje vrednosti anti-Xa v plazmi dosežene v manj kot 10 minutah. Razpolovna doba je približno 2 uri.

Porazdelitev

Ni podatkov.

Biotransformacija

Ni podatkov.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja po subkutanem injiciranju je približno 3,5 ure, vendar pa je aktivnost anti-Xa prisotna še najmanj 18 ur po injiciranju 1.900 i.e. anti-Xa.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Ledvično delovanje se s starostjo običajno slabša, zato je pri starostnikih izločanje počasnejše (glejte poglavje 5.2 *Farmakokinetične lastnosti - Okvara ledvic* v nadaljevanju). Pri tej starostni skupini bolnikov je treba upoštevati možnost okvare ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavji 4.2 *Odmerjanje in način uporabe* ter 4.4 *Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*).

Okvara ledvic

V klinični študiji so pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic raziskovali farmakokinetiko kalcijevega nadroparinata. Bolniki so kalcijev nadroparinat prejeli intravensko. Ugotovili so povezavo med očistkom kalcijevega nadroparinata in kreatininskim očistkom. V primerjavi z zdravimi prostovoljci sta bila pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek od 36 do 43 ml/min [od 0,6 do 0,72 ml/s]) srednji AUC in razpolovna doba izločanja večja, in sicer srednja vrednost AUC za 52 %, srednja doba izločanja pa za 39 %. Pri teh bolnikih se je srednji plazemski očistek kalcijevega nadroparinata zmanjšal na 63 % normalne vrednosti. V študiji so opazili znatne razlike med posameznimi bolniki. Pri osebah s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek od 10 do 20 ml/min [od 0,17 do 0,33 ml/s]) se je v primerjavi z zdravimi prostovoljci srednja vrednost AUC povečala za 95 %, razpolovna doba pa podaljšala za 112 %. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bil plazemski očistek za 50 % manjši od plazemskega očistka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri osebah s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek od 3 do 6 ml/min [od 0,05 do 0,1 ml/s]), ki so se zdravili s hemodializo, se je, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, srednja vrednost AUC povečala za 62 %, razpolovna doba pa podaljšala za 65 %. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki so se zdravili s hemodializo, se je plazemski očistek zmanjšal na 67 % vrednosti plazemskega očistka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.2 ter 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, mutagenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenosti niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- raztopina kalcijevega hidroksida ali razredčena klorovodikova kislina za uravnavanje pH (5 do 7,5),
- voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Ne shranjujte v hladilniku, saj so hladne injekcije lahko boleče.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

FRAXIPARINE FORTE 11400 i.e. anti-Xa/0,6 ml raztopina za injiciranje: škatle z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (s količinskimi oznakami) z varnostnim mehanizmom. Ena umerjena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 11.400 i.e. anti-Xa.

FRAXIPARINE FORTE 15200 i.e. anti-Xa/0,8 ml raztopina za injiciranje: škatle z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (s količinskimi oznakami) z varnostnim mehanizmom. Ena umerjena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,8 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 15.200 i.e. anti-Xa.

FRAXIPARINE FORTE 19000 i.e. anti-Xa/1,0 ml raztopina za injiciranje: škatle z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (s količinskimi oznakami) z varnostnim mehanizmom. Ena umerjena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,0 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 19.000 i.e. anti-Xa.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo zdravila FRAXIPARINE FORTE morate raztopino za injiciranje pregledati glede prisotnosti kakršnih koli delcev ali spremembe barve. V primeru kakršnekoli vizualne spremembe morate raztopino zavreči.

Napolnjene injekcijske brizge so namenjene le za enkratno uporabo. Če v brizgi ostane neporabljena raztopina, jo morate zavreči. Raztopine ne smete mešati z drugimi zdravili ali jo ponovno uporabiti.

Po injiciranju morate iglo zaščititi z varovalom za iglo, ki mora iglo povsem pokriti. Injekcijsko iglo lahko nato ustrezno zavržete.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan IRE Healthcare Limited, 35/36 Grange Parade, Baldoyle, Industrial Estate, Dublin 13, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00658/007-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19 .3. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 2. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 05. 2021