

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FRAXIPARINE 9500 i.e. anti-Xa/ml raztopina za injiciranje v večodmerni viali

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina je kalcijev nadroparinat.

1 ml raztopine za injiciranje ustreza 9500 i.e. anti-Xa.

Ena večodmerna viala vsebuje 5,0 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 47500 i.e. anti-Xa.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena večodmerna viala (5 ml) vsebuje 45 mg benzilalkohola (9 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FRAXIPARINE je indicirano pri odraslih za:

- Preprečevanje trombemboličnih zapletov, na primer:
 - v splošni ali ortopedski kirurgiji,
 - pri internističnih bolnikih z velikim tveganjem (respiratorna insuficienca in/ali okužba dihal in/ali srčno popuščanje), ki so hospitalizirani in se zdravijo v enoti intenzivne medicine.
- Zdravljenje trombemboličnih bolezni.
- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo.
- Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q.

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 (9500 i.e. anti-Xa/ml in 19000 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.

Na trgu so tudi umerjene napolnjene injekcijske brizge, ki so namenjene za uporabo v primerih, ko je treba odmerek prilagoditi bolnikovi telesni masi.

Zdravilo FRAXIPARINE ni namenjeno za intramuskularno uporabo.

Ves čas zdravljenja z zdravilom FRAXIPARINE 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. 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**

PREPREČEVANJE TROMBEMBOLIČNIH BOLEZNI

- Splošna kirurgija

Priporočeni odmerek zdravila FRAXIPARINE je 0,3 ml (2850 i.e. anti-Xa). Bolnik ga prejme subkutano, in sicer na dan operacije 2 do 4 ure pred posegom, v dneh po operaciji pa enkrat na dan. Profilaktično zdravljenje mora trajati najmanj sedem dni in celotno obdobje tveganja, dokler se bolnik ne začne gibati.

- Ortopedska kirurgija

Bolnik zdravilo FRAXIPARINE prejema subkutano. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi telesni masi (glejte *Preglednico 1* v nadaljevanju). Ciljni odmerek je 38 i.e. anti-Xa na kilogram telesne mase. Četrty dan po operaciji se odmerek poveča za 50 %. Prvi odmerek bolnik prejme 12 ur pred operacijo, drugi odmerek pa 12 ur po koncu operacije. Profilaktično zdravljenje se nato nadaljuje enkrat na dan in traja celotno obdobje tveganja, dokler se bolnik ne začne gibati. Profilaktično zdravljenje mora trajati najmanj 10 dni.

Preglednica 1: *Odmerjanje zdravila FRAXIPARINE (odmerki, prilagojeni telesni masi) pri profilaktičnem zdravljenju v ortopedski kirurgiji*

Telesna masa (kg)	12 ur pred operacijo in 12 ur po koncu operacije ter nato do tretjega dneva po operaciji enkrat na dan		Od četrtega dneva po operaciji dalje	
	Injicirani volumen (ml)	Anti-Xa (i.e.)	Injicirani volumen (ml)	Anti-Xa (i.e.)
< 50	0,2	1900	0,3	2850
50–69	0,3	2850	0,4	3800
≥ 70	0,4	3800	0,6	5700

- Internistični bolniki z velikim tveganjem, ki se zdravijo v enoti intenzivne medicine (respiratorna insuficienca in/ali okužba dihal in/ali srčno popuščanje)

Zdravilo FRAXIPARINE se daje subkutano enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi telesni masi (glejte *Preglednico 2* v nadaljevanju). Profilaktično zdravljenje mora trajati celotno

obdobje tveganja za trombembolijo.

Preglednica 2: *Odmerjanje zdravila FRAXIPARINE (odmerki, prilagojeni telesni masi) pri profilaktičnem zdravljenju pri internističnih bolnikih z velikim tveganjem, ki se zdravijo v enoti intenzivne medicine (respiratorna insuficienca in/ali okužba dihal in/ali srčno popuščanje)*

Telesna masa (kg)	Enkrat na dan	
	Injicirani volumen (ml)	Anti-Xa (i.e.)
≤ 70	0,4	3800
> 70	0,6	5700

ZDRAVLJENJE TROMBEMBOLIČNIH BOLEZNI

Pri zdravljenju trombemboličnih bolezní je treba čimprej uvesti peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, če le-to ni kontraindicirano. Zdravljenja z zdravilom FRAXIPARINE se ne sme prekiniti, dokler ni doseženo ciljno območje mednarodnega umerjenega razmerja (*International Normalised Ratio* - INR).

Priporočljivo je, da se zdravilo FRAXIPARINE daje subkutano dvakrat na dan (vsakih 12 ur). Zdravljenje običajno traja deset dni. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi telesni masi (glejte *Preglednico 3* v nadaljevanju). Ciljni odmerek je 86 i.e. anti-Xa na kilogram telesne mase.

Preglednica 3: *Odmerjanje zdravila FRAXIPARINE (odmerki, prilagojeni telesni masi) pri zdravljenju trombemboličnih bolezní*

Telesna masa (kg)	Dvakrat na dan, običajno 10 dni	
	Injicirani volumen (ml)	Anti-Xa (i.e.)
< 50	0,4	3800
50–59	0,5	4750
60–69	0,6	5700
70–79	0,7	6650
80–89	0,8	7600
≥ 90	0,9	8550

PREPREČEVANJE NASTANKA KRVNIH STRDKOV MED HEMODIALIZO

Pri preprečevanju nastanka krvnih strdkov med hemodializo je treba odmerek zdravila FRAXIPARINE prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku. Upoštevati je treba tudi tehnične pogoje dialize.

Zdravilo FRAXIPARINE se običajno daje v obliki enkratnega odmerka v arterijsko linijo na začetku vsake dialize. Priporočeni začetni odmerki, prilagojeni telesni masi, pri bolnikih brez povečanega tveganja za krvavitve so navedeni v *Preglednici 4*. Običajno zadostujejo za štiriurno dializo.

Preglednica 4: *Odmerjanje zdravila FRAXIPARINE (odmerki, prilagojeni telesni masi) pri preprečevanju nastanka krvnih strdkov med hemodializo pri bolnikih brez povečanega tveganja za krvavitve*

Telesna masa (kg)	Injiciranje v arterijsko linijo ob začetku dialize	
	Injicirani volumen (ml)	Anti-Xa (i.e.)
< 50	0,3	2850
50–69	0,4	3800
≥ 70	0,6	5700

Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve smejo prejeti le **polovični odmerek**.

Pri dializi, ki traja dlje kot 4 ure, lahko bolnik med dializo prejme še dodaten manjši odmerek. Pri naslednjih dializah je odmerek treba prilagoditi glede na opažen učinek.

Bolnike je treba ves čas dialize skrbno spremljati glede morebitnih krvavitev ali strjevanja krvi v dializnem sistemu.

ZDRAVLJENJE NESTABILNE ANGINE PEKTORIS IN MIOKARDNEGA INFARKTA BREZ ZOBCA Q

Priporočljivo je dajanje zdravila FRAXIPARINE subkutano dvakrat na dan (vsakih 12 ur). Zdravljenje običajno traja šest dni. V kliničnih študijah so bolniki z nestabilno angino pektoris in miokardnim infarktom brez zobca Q kalcijev nadroparinat prejeli v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v odmerku do 325 mg na dan.

Bolnik začetni odmerek prejme v obliki bolusa intravensko, poznejše odmerke pa subkutano. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi telesni masi (glejte *Preglednico 5* v nadaljevanju). Ciljni odmerek je 86 i.e. anti-Xa na kilogram telesne mase.

Preglednica 5: *Odmerjanje zdravila FRAXIPARINE (odmerki, prilagojeni telesni masi) pri zdravljenju nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez zobca Q*

Telesna masa (kg)	Začetni i.v. bolus	Subkutano injiciranje (vsakih 12 ur)	Anti-Xa (i.e.)
< 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

- **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 ni priporočljiva.

- **Starostniki**

Pri starostnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte *Okvara ledvic* v nadaljevanju in poglavje 5.2).

- **Okvara ledvic**

Preprečevanje trombemboličnih bolezni

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 50 ml/min [0,83 ml/s]) pri profilaktičnem zdravljenju odmerkov zdravila FRAXIPARINE ni treba prilagajati.

Zmerna in huda okvara ledvic sta povezani z večjo izpostavljenostjo kalcijevemu nadroparinatu. Pri takšnih bolnikih obstaja večje tveganje za pojav trombembolije 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 trombembolije presoditi o ustreznosti zmanjšanja odmerka in odmerek 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 odmerek treba zmanjšati za 25 do 33 % (glejte poglavji 4.4 ter 5.2).

Zdravljenje trombemboličnih bolezni, nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez zobca Q

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

Zmerna in huda okvara ledvic sta povezani z večjo izpostavljenostjo kalcijevemu nadroparinatu. Pri takšnih bolnikih obstaja večje tveganje za pojav trombembolije 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 trombembolije presoditi o ustreznosti zmanjšanja odmerka in odmerek 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 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 je kontraindicirana v primeru:

- preobčutljivosti na učinkovino nadroparin, heparin ali njegove derivate, vključno z drugimi nizkomolekularnimi heparini ali katero koli 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 trombemboličnih bolezni, nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez zobca Q,

Pri bolnikih, ki nizkomolekularni 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.**

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 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 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 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, 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 je priporočljivo oceniti delovanje ledvic (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, spinalna lumbalna 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 antikoagulantni). 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 antikoagulantni (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 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 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 ni priporočljiva sočasna uporaba 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.

Zdravilo FRAXIPARINE vsebuje benzilalkohol

5 ml večodmerna viala vsebuje 45 mg benzilalkohola (9 mg/ml).

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri novorojenčkih («sindrom lovljenja sape»). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana.

Intravensko dajanje benzilalkohola je povezano s povečanim tveganjem zaradi možnega kopičenja pri majhnih otrocih.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni pri nosečnicah in doječih materah uporabljati previdno in samo, če je nujno potrebno.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo, če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo FRAXIPARINE je treba dajati previdno bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulantami, sistemskimi (gluko-) kortikosteroidi in dekstrani. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo FRAXIPARINE in se jim uvede peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, je treba zdravljenje z zdravilom FRAXIPARINE 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 priporočljiva, saj lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

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 4.4).

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 med nosečnostjo ni priporočljiva, če koristi zdravljenja ne prevladajo nad mogočimi tveganji.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju kalcijevega nadroparinata v materino mleko, zato pri doječih materah uporaba zdravila FRAXIPARINE ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu 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 4.4)

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

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 ne pomenijo kopičenja heparina v obliki mehurčkov. 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
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 zadošča že zmanjšanje ali odložitev naslednjih odmerkov zdravila FRAXIPARINE.

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 injiciranja 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 srednjo molekularno 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; TFPI*), 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 1900 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 ter 4.4).

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 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

- benzilalkohol,
- raztopina kalcijevega hidroksida in razredčena klorovodikova kislina (če je potrebno) 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

Rok uporabnosti po prvem odprtju večodmerne vial je 28 dni.

Po prvem odprtju večodmerne vial shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

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

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala je iz brezbarvnega stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim zamaškom. Gumijasti zamašek je zavarovan z aluminijastim pokrovčkom ter plastičnim varnostnim trakom, ki ju je pred uporabo potrebno odstraniti.

Škatla z 10 večodmernimi vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Z večodmerne viala najprej odstranite plastični varnostni trak ter srednji del aluminijastega pokrovčka, tako da je viden le krogec na gumijasti zaporki. Pred uporabo injekcijske igle morate dezinficirati gumijasto zaporko.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irska

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

H/99/00658/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 3. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022