

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fraxiparine*(Nadroparinum calcicum)*

- 2 850 j.m. AXa/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań
 3 800 j.m. AXa/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań
 5 700 j.m. AXa/0,6 ml, roztwór do wstrzykiwań
 7 600 j.m. AXa/0,8 ml, roztwór do wstrzykiwań
 9 500 j.m. AXa/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 0,3 ml zawiera 2 850 j.m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Każda ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 3 800 j.m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Każda ampułko-strzykawka 0,6 ml zawiera 5 700 j.m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 7 600 j.m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Każda ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 9 500 j.m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej
- Profilaktyka zakrzepicy żyłnej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku średniego lub wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia).
- Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości.
- Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania podskórnego i dożylnego.

Uwaga: Różne produkty lecznicze heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) nie muszą być równoważne z powodu różnej aktywności biologicznej każdego z produktów. Należy zwrócić szczególną uwagę na specyficzne instrukcje dotyczące dawkowania dla każdej heparyny drobnocząsteczkowej.

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Miodowa 15

Fraxiparine SmPC 2008_05 n

Ampułko-strzykawki z podziałką ułatwiają podawanie odpowiednich dawek, jeżeli konieczne jest dostosowanie dawki do masy ciała pacjenta.

W przypadku podawania wstrzyknięcia podskórnego, zazwyczaj jako miejsce wstrzyknięcia wybiera się ścianę przednio-boczną brzucha, na zmianę po prawej lub lewej stronie. Alternatywnym miejscem wstrzyknięcia może być udo. Należy uchwycić kciukiem i palcem wskazującym fałd skóry, a następnie wprowadzić igłę prostopadłe w fałd skóry, który należy trzymać palcami przez cały okres wstrzykiwania.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej:

- Zabieg chirurgiczny:

Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórnym, raz na dobę w dawce 0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa), przez co najmniej 7 dni. Pierwszą dawkę należy podać od 2 do 4 godzin przed zabiegiem. We wszystkich przypadkach należy utrzymywać profilaktykę przez okres występowania ryzyka, co najmniej do momentu uruchomienia pacjenta.

- Ortopedyczny zabieg chirurgiczny:

Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórnym. Pierwszą dawkę podaje się 12 godzin przed zabiegiem, drugą 12 godzin po jego zakończeniu. Te i kolejne dawki dobowe należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w oparciu o przelicznik 38 j.m. anty-Xa/kg mc., zwiększony o 50% od czwartego dnia po zabiegu. Stosowanie produktu leczniczego należy kontynuować przez co najmniej 10 dni. We wszystkich przypadkach należy utrzymywać profilaktykę przez okres występowania ryzyka, co najmniej do momentu uruchomienia pacjenta.

Ortopedyczny zabieg chirurgiczny		
Masa ciała	Dawka dobową produktu leczniczego Fraxiparine	
	Od okresu przed zabiegiem do 3 dnia po zabiegu	Od 4 dnia po zabiegu
< 51 kg	0,2 ml (1 900 j.m. anty-Xa)	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)
< 70 kg	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
≥ 70 kg	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)

- Pacjenci nie poddawani zabiegom chirurgicznym

Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórnym. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta i stopnia ryzyka, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli:

Profilaktyka u pacjentów nie poddawanych zabiegom chirurgicznym		
Stopień ryzyka	Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine co 24 godziny
Średni		0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)
Wysoki	51-70 kg	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
	> 70 kg	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)

Czas trwania profilaktyki należy ustalić w oparciu o ocenę ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Fraxiparine SmPC 2008_05 n

Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy.

Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem warunków technicznych hemodializy. Produkt leczniczy Fraxiparine podaje się zazwyczaj w jednorazowej dawce do linii tętniczej zestawu hemodializacyjnego na początku zabiegu. U pacjentów bez zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia dawkę początkową należy dostosować do masy ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli:

Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy	
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine podawana na początku hemodializy
< 50	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)
50-69	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
≥ 70	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia, dawkę ustaloną w oparciu o masę ciała należy zmniejszyć o połowę.

W przypadku zabiegów trwających dłużej niż 4 godziny podczas zabiegu można podać dodatkową mniejszą dawkę produktu leczniczego Fraxiparine.

Dawki produktu leczniczego Fraxiparine podawane przed kolejnymi zabiegami hemodializy należy dostosować w oparciu o wynik uzyskany po jego podaniu w czasie poprzedniego zabiegu.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości:

Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórnie, dwa razy na dobę (co 12 godzin), zazwyczaj przez okres 10 dni. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w oparciu o przelicznik 86 j.m. anty-Xa/kg mc.

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine do podania co 12 godzin
< 50	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
50-59	0,5 ml (4 750 j.m. anty-Xa)
60-69	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)
70-79	0,7 ml (6 650 j.m. anty-Xa)
80-89	0,8 ml (7 600 j.m. anty-Xa)
≥90	0,9 ml (8 550 j.m. anty-Xa)

Należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi tak szybko, jak to tylko możliwe, chyba że leki doustne są przeciwwskazane. Nie należy przerywać leczenia produktem Fraxiparine aż do momentu uzyskania pożądanego wartości INR.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q

Produkt leczniczy Fraxiparine należy podawać podskórnie, 2 razy na dobę (co 12 godzin), w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, stosowanym w dawce do 325 mg na dobę. Zazwyczaj leczenie trwa 6 dni. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Fraxiparine należy podać we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), natomiast kolejne dawki należy podawać podskórnie. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli, którą sporządzono w

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-052 Warszawa

ul. Miodowa 15

Fraxiparine SmPC 2008_05 n

oparciu o przelicznik 86 j.m. anty-Xa/kg mc. Nie należy stosować dawki większej niż 1 ml. U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg należy stosować dawkę 0,4 ml.

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q		
Masa ciała (kg)	Objętość dawki	
	Dawka początkowa (bolus dożylny)	Wstrzyknięcie podskórne (co 12 godzin)
< 50	0,4 ml	0,4 ml
50-59	0,5 ml	0,5 ml
60-69	0,6 ml	0,6 ml
70-79	0,7 ml	0,7 ml
80-89	0,8 ml	0,8 ml
90-99	0,9 ml	0,9 ml
≥100	1,0 ml	1,0 ml

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy uwzględnić możliwość występowania zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2). Zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4) i odpowiednie dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 50 ml/min).

W przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek ekspozycja na nadroparynę jest zwiększona. U tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku.

Jeśli lekarz prowadzący, po ocenie indywidualnych czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min i mniejszy niż 50 ml/min), zdecyduje o zasadności zmniejszenia dawki, dawka powinna być zmniejszona o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 50 ml/min).

W przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek ekspozycja na nadroparynę jest zwiększona. U tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku.

Jeśli lekarz prowadzący, po ocenie indywidualnych czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min i mniejszy niż 50 ml/min), zdecyduje o zasadności zmniejszenia dawki, dawka powinna być zmniejszona o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nadroparyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na nadroparynę wapniową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Małopłytkowość zależna od nadroparyny w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Podobnie, jak w przypadku pozostałych heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- Czynne krwawienie lub ryzyko wystąpienia krwawienia w związku z zaburzeniami hemostazy, z wyjątkiem tych zależnych od rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), nie wywołanego przez heparynę.
- Zmiany organiczne zagrażające krwawieniem (takie jak czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy).
- Krwotoczny incydent naczyniowo-mózgowy.
- Ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) u pacjentów otrzymujących dawki lecznicze.
- W przypadku pacjentów otrzymujących heparynę w dawkach leczniczych, nie zaś profilaktycznych, przeciwwskazane jest stosowanie znieczulenia regionalnego do zabiegów planowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Produktu leczniczego Fraxiparine nie należy podawać domięśniowo.

Ze względu na możliwość wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę, w trakcie leczenia nadroparyną należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Rzadko obserwowano przypadki małopłytkowości, sporadycznie o ciężkim przebiegu. Mogą one być związane (lub nie) z zakrzepicą tętniczą lub żylną i wymagają przerwania leczenia. Należy rozważyć takie rozpoznanie w następujących przypadkach:

- małopłytkowość
- jakiegokolwiek znaczące zmniejszenie liczby płytek krwi: 30-50 % wartości początkowej
- narastanie zakrzepicy mimo podawania leku
- rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe.
- wystąpienie zakrzepicy w przebiegu leczenia.

Zaburzenia te mają prawdopodobnie charakter immunologiczny. W przypadku pierwszego leczenia heparyną donoszono o ich występowaniu głównie między 5. a 21. dniem terapii, ale mogą wystąpić znacznie wcześniej u pacjentów z małopłytkowością związaną z heparyną w wywiadzie.

W przypadku występowania w wywiadzie małopłytkowości wywołanej przez heparynę (standardową lub drobnocząsteczkową), należy rozważyć, czy stosować leczenie nadroparyną. W takim przypadku należy starannie monitorować stan pacjenta i oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na dobę. Jeśli wystąpi małopłytkowość, należy natychmiast przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia małopłytkowości w trakcie leczenia heparyną (standardową lub drobnocząsteczkową), należy rozważyć jej zastąpienie lekiem przeciwzakrzepowym z innej grupy, jeżeli jest to możliwe. W przypadku braku możliwości zastosowania takiego leku i bezwzględnej konieczności stosowania heparyny należy rozważyć podanie innej heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). W takim przypadku należy starannie monitorować stan pacjenta, oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na dobę i prowadzić leczenie możliwie jak najkrócej, ponieważ opisywano przypadki utrzymywania się małopłytkowości jeszcze po zmianie leczenia.

Testy agregacji płytek krwi *in vitro* mają ograniczoną wartość.

Zalecane środki ostrożności

Tak, jak w przypadku pozostałych heparyn drobnocząsteczkowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku w przypadku:

- niewydolności wątroby
- ciężkiego nadciśnienia tętniczego
- występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub innych zmian organicznych zagrażających krwawieniem w wywiadzie
- zaburzeń naczyniowych naczyńki i siatkówki oka,
- okresu pooperacyjnego po zabiegach chirurgicznych w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego i oczu
- pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi
- jednoczesnego, ogólnego stosowania kortykosteroidów
- pacjentów leczonych dekstranem.

Nadroparyna jest wydalana głównie przez nerki, co powoduje zwiększenie ekspozycji na lek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ istnieje u nich zwiększone ryzyko krwawienia. Decyzję o zasadności zmniejszenia dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min lekarz powinien podjąć na podstawie indywidualnej oceny ryzyka krwawienia i ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u danego pacjenta (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez nadnercza, co może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym stężeniem potasu we krwi oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zwiększonego stężenia potasu, takich jak pacjenci z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasicą metaboliczną lub otrzymujących leki, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi (np. inhibitory konwertazy angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ). Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia; hiperkaliemia jest zwykle przemijająca. Należy monitorować stężenie potasu we krwi u pacjentów z grupy ryzyka.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu, rdzeniowemu (podpajeczynówkowemu) lub nakłuciu lędźwiowemu, podawanie heparyny w celach profilaktycznych bardzo rzadko może być związane z występowaniem krwiaków nadtwardówkowych lub rdzeniowych, które ostatecznie mogłyby prowadzić do przedłużającego się lub trwałego porażenia. Ryzyko zwiększa się w przypadku zastosowania podczas znieczulenia cewnika zewnątrzoponowego lub podtwardówkowego, jednoczesnego podawania leków mających wpływ na krzepnięcie, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki zapobiegające agregacji płytek krwi lub leki przeciwzakrzepowe, albo w przypadku nakłucia lędźwiowego powodującego uraz lub wykonywanego wielokrotnie.

O jednoczesnym zastosowaniu znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego i leczenia przeciwzakrzepowego należy zdecydować po dokładnej indywidualnej ocenie korzyści i potencjalnego ryzyka.

W przypadku wykonywania nakłucia lędźwiowego, znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego należy zachować wystarczający odstęp czasu pomiędzy podaniem nadroparyny a wprowadzeniem lub usunięciem cewnika lub igły.

Jeżeli na podstawie wskazań klinicznych podjęta zostanie decyzja o zastosowaniu leków przeciwzakrzepowych w trakcie wykonywania znieczulenia rdzeniowego lub nadtwardówkowego, należy zwiększyć nadzór nad pacjentem w celu wczesnego wykrycia jakichkolwiek objawów uszkodzenia neurologicznego, takich jak bóle okolicy lędźwiowej, ubytki czuciowe i ruchowe (drtwienie i osłabienie kończyn dolnych) oraz zaburzenia czynności jelit lub pęcherza. Personel

pielęgniarski powinien być przeszkolony w wykrywaniu takich objawów. Jednocześnie należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie informowali lekarza lub personel pielęgniarski, w przypadku wystąpienia tych objawów.

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie jakiegokolwiek objawu sugerującego powstanie krwiaka rdzeniowego lub nadtwardówkowego, należy w trybie pilnym wykonać badania diagnostyczne i zastosować odpowiednie leczenie, łącznie z odbarczeniem rdzenia.

Alergia na lateks

Oślonka na igłę ampułko-strzykawki zawiera gumę z naturalnego suchego kauczuku (lateksu), która może wywoływać reakcje alergiczne u osób uczulonych na lateks.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kwas acetylosalicylowy (lub inne salicylany), niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwplatekcyjne (patrz punkt 4.4) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia, dlatego nie zaleca się stosowania skojarzonego leczenia nadroparyną z tymi lekami.

Podczas leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q, nadroparynę należy stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawce do 325 mg na dobę (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności:

doustne leki przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy stosowane ogólnie i dekstran.

W przypadku rozpoczynania leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym u pacjentów otrzymujących nadroparynę, leczenie nadroparyną należy kontynuować do czasu osiągnięcia docelowej wartości INR.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. Obecnie dostępne są ograniczone dane w zakresie oceny możliwego działania teratogennego czy toksycznego dla płodu podczas stosowania produktu leczniczego Fraxiparine u kobiet w ciąży. Dane zebrane na podstawie nielicznych przypadków stosowania nadroparyny u kobiet w czasie ciąży, nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, jak również na płód i noworodka, jednakże nie ma innych odpowiednich danych klinicznych. Z tego względu, nie zaleca się stosowania nadroparyny u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści terapeutyczne przeważają możliwe ryzyko.

Laktacja

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących przenikania produktu leczniczego do mleka kobiet karmiących piersią nie zaleca się podawania nadroparyny tym pacjentkom.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Fraxiparine na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania (bardzo często: > 10%; często: ≥ 1% < 10%; niezbyt często: ≥ 0,1% < 1%; rzadko: ≥ 0,01% < 0,1%; bardzo rzadko < 0,01%) i według klasyfikacji narządów i układów.

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Fraxiparine SmPC 2008_05 n

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo często: krwawienia o różnej lokalizacji, częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka (patrz punkty 4.3 i 4.5).
- Rzadko: małopłytkowość, w niektórych przypadkach z towarzyszącą zakrzepicą (patrz punkt 4.4), trombocytoza
- Bardzo rzadko: eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości, włącznie z obrzękiem naczynioruchowym i reakcjami skórnymi, reakcja rzekomoanafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Bardzo rzadko: przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Bardzo rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Bardzo często: małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego. W niektórych przypadkach mogą pojawić się twarde grudki, które nie świadczą o krystalizacji heparyny i powinny zniknąć po kilku dniach.
- Często: reakcja w miejscu wstrzyknięcia
- Rzadko: zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia
zwapnienie występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, np. w niektórych przypadkach przewlekłej niewydolności nerek
- Bardzo rzadko: martwica skóry, zwykle w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego; Martwica skóry poprzedzona jest przez plamicę lub naciekowe albo bolesne wykwitły rumieniowe, z współistniejącymi (lub nie) objawami ogólnymi. W takim przypadku należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem klinicznym przedawkowania produktu leczniczego po podaniu podskórnym lub dożylnym są krwawienia. Należy oznaczyć liczbę płytek krwi i ocenić parametry układu krzepnięcia. Niewielkie krwawienia rzadko wymagają specyficznego leczenia i zazwyczaj wystarczające jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego lub opóźnienie podania kolejnej dawki.

Zastosowanie siarczanu protaminy należy rozważyć jedynie w ciężkich przypadkach. Protamina neutralizuje przeciwzakrzepowe działanie nadroparyny, pozostawiając jednak w osoczu niewielką aktywność anty-Xa.

0,6 ml roztworu siarczanu protaminy neutralizuje około 950 j.m. anty-Xa nadroparyny (tj. około 0,1 ml leku Fraxiparine). Obliczając wymaganą dawkę protaminy należy uwzględnić czas, który upłynął od podania heparyny, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe; heparyna i pochodne.
Kod ATC: B 01 AB 06

Produkt leczniczy Fraxiparine zawiera nadroparynę wapniową, która jest heparyną drobnocząsteczkową otrzymaną przez depolimeryzację standardowej heparyny. Składa się ona z glikozaminoglikanów o średniej masie cząsteczkowej 4 300 daltonów (75-95% około 2000-8000 daltonów). Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 95-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa (< 40 j.m. AIIa/mg). Stosunek pomiędzy tymi dwiema aktywnościami waha się pomiędzy 2,5 i 4,0.

Produkt leczniczy Fraxiparine działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Produkt leczniczy Fraxiparine w porównaniu do standardowej heparyny posiada większą aktywność fibrynolityczną, wywołuje mniej interakcji z płytkami krwi, i podawany w zwykłych dawkach nie zmienia znacząco wyników badań krzepnięcia. Ponadto, dzięki mniejszemu wiązaniu się z komórkami śródbłonna ma dłuższy okres półtrwania i dłuższą osoczną aktywność anty-Xa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nadroparyna wydalana jest głównie przez nerki.

Parametry farmakokinetyczne zostały zbadane na podstawie zmian aktywności anty-Xa w osoczu. Po podaniu podskórnym maksymalna aktywność w osoczu występuje po 3 godzinach. Po wielokrotnym podaniu podskórnym okres półtrwania wynosi około 8 do 10 godzin. Aktywność anty-Xa (> 0,05 j.m./ml) utrzymuje się co najmniej przez 18 godzin od momentu wstrzyknięcia. Biodostępność jest praktycznie całkowita (około 98%).

Biotransformacja: parametry kinetyczne są oceniane przede wszystkim za pomocą zmian aktywności biologicznej, a nie przez oznaczanie stężeń w osoczu. W następstwie tego nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące biotransformacji produktu leczniczego.

Niewydolność wątroby: nie są dostępne szczegółowe dane (należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ wiadomo z doświadczeń klinicznych o pojedynczych przypadkach zwiększenia aktywności aminotransferaz, na ogół przemijającego).

Pacjenci w podeszłym wieku: nie są dostępne odpowiednie dane. Jednakże, ze względu na charakter leczonej patologii, populacja badana w próbach klinicznych obejmuje znaczący procent osób w podeszłym wieku. Ogólnie wraz z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, dlatego eliminacja nadroparyny u osób w podeszłym wieku następuje wolniej (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy brać pod uwagę możliwość występowania zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu klinicznym, w którym oceniano farmakokinetykę nadroparyny po podaniu dożylnym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, wykazano zależność pomiędzy klirensem nadroparyny a klirensem kreatyniny. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 36-43 ml/min) zarówno średnie wartości AUC, jak i okres półtrwania były zwiększone, odpowiednio o 52% i 39%, w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników. U tych pacjentów średni klirens osoczowy nadroparyny był zmniejszony do 63% wartości prawidłowych. W badaniu obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10-20 ml/min) zarówno średnie wartości AUC, jak i okres półtrwania były zwiększone, odpowiednio o 95% i 112%, w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens osoczowy nadroparyny był

zmniejszony o 50% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 3-6 ml/min) poddawanych hemodializie, zarówno średnie wartości AUC, jak i okres półtrwania były zwiększone, odpowiednio o 62% i 65%, w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek poddawanych hemodializie klirens osoczowy był zmniejszony do 67% wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Roztwór wodorotlenku wapnia lub rozcieńczony kwas solny do ustalenia pH 5,0 – 7,5
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fraxiparine, 2 850 j.m. AXa/0,3 ml: 2 lub 10 ampułko-strzykawek po 0,3 ml
Fraxiparine, 3 800 j.m. AXa/0,4 ml: 2 lub 10 ampułko-strzykawek po 0,4 ml
Fraxiparine, 5 700 j.m. AXa/0,6 ml: 2 lub 10 ampułko-strzykawek po 0,6 ml
Fraxiparine, 7 600 j.m. AXa/0,8 ml: 2 lub 10 ampułko-strzykawek po 0,8 ml
Fraxiparine, 9 500 j.m. AXa/1 ml: 2 lub 10 ampułko-strzykawek po 1 ml

Ampułko-strzykawki z nasadką zabezpieczającą, w pojedynczych blistrach, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Fraxiparine SmPC 2008_05 n

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fraxiparine 2 850 j.m. AXa/0,3 ml: R/0756
Fraxiparine 3 800 j.m. AXa/0,4 ml: R/7168
Fraxiparine 5 700 j.m. AXa/0,6 ml: R/0757
Fraxiparine 7 600 j.m. AXa/0,8 ml: R/7169
Fraxiparine 9 500 j.m. AXa/1 ml: R/0758

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Fraxiparine 2 850 j.m. AXa/0,3 ml: 25.07.1990 / 29.04.2004 / 29.04.2005 / 27.06.2008
Fraxiparine 3 800 j.m. AXa/0,4 ml: 9.06.1997 / 18.07.2002 / 18.06.2007 / 27.06.2008
Fraxiparine 5 700 j.m. AXa/0,6 ml: 25.07.1990 / 29.04.2004 / 29.04.2005 / 27.06.2008
Fraxiparine 7 600 j.m. AXa/0,8 ml: 9.06.1997 / 25.07.2002 / 19.06.2007 / 27.06.2008
Fraxiparine 9 500 j.m. AXa/1 ml: 25.07.1990 / 29.04.2004 / 29.04.2005 / 27.06.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

GDS_2008_05_n

2009-04-24

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Fraxiparine SmPC 2008_05 n