

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fraxodi

(*Nadroparinum calcicum*)

19 000 j.m. AXa/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 19 000 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

- Leczenie zakrzepicy żył głębokich.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania podskórnego.

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.

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 prostopadle w fałd skóry, który należy trzymać palcami przez cały okres wstrzykiwania.

Produkt leczniczy Fraxodi należy podawać podskórną, raz na dobę (co 24 godziny), 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 171 j.m. anty-Xa/kg mc. U pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg należy stosować dawkę 0,4 ml.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich	
Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxodi do podania raz na dobę
< 50	0,4 ml (7 600 j.m. anty-Xa)
50-59	0,5 ml (9 500 j.m. anty-Xa)
60-69	0,6 ml (11 400 j.m. anty-Xa)
70-79	0,7 ml (13 300 j.m. anty-Xa)
80-89	0,8 ml (15 200 j.m. anty-Xa)
90-99	0,9 ml (17 100 j.m. anty-Xa)
≥100	1,0 ml (19 000 j.m. anty-Xa)

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej podać lek, zachowując 24-godzinny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami. Nie należy podawać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, które pozwoliłyby określić dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

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

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 w dawkach leczniczych (produkt leczniczy Fraxodi) 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 infekcyjne zapalenie wsierdza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) u pacjentów otrzymujących dawki lecznicze z powodu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca bez załamka Q.
- 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 Fraxodi nie należy podawać domięśniowo.

Małopłytkowość wywołana przez heparynę

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. 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.

W takich przypadkach konieczne jest przerwanie leczenia nadroparyną.

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 wywoływaną przez heparynę 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 (patrz punkt 4.3).

W przypadku diagnozowania małopłytkowości wywołanej przez heparynę testy agregacji płytek krwi *in vitro* mają ograniczoną wartość.

Zalecane środki ostrożności

Tak, jak w przypadku pozostałych heparyn drobnocząsteczkowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu, które może być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, w przypadku:

- niewydolności wątroby
- ciężkiego nadciśnienia tętniczego
- występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub innych zmian organicznych zagrażających krwawieniem w wywiadzie
- zaburzeń naczyniowych naczyńówki i siatkówki oka,
- okresu pooperacyjnego po zabiegach chirurgicznych w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego i oczu

Zaburzenia czynności nerek

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 kliresem 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Hiperkaliemia

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 w osoczu krwi u pacjentów z grupy ryzyka.

Znieczulenie zewnątrzoponowe, rdzeniowe / nakłucie lędźwiowe i jednocześnie stosowane leki

U pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu, rdzeniowemu (podpajeczynówkowemu) podawanie heparyny rzadko może być związane z występowaniem krwaków 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 następujących sytuacjach:

- U pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe
- U pacjentów u których zaplanowano zabieg ze znieczuleniem rdzeniowym lub zewnątrzoponowym

W przypadku wykonywania nakłucia lędźwiowego, znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego należy zachować co najmniej 12 godzinny odstęp czasu pomiędzy podaniem

nadroparyny w dawce profilaktycznej lub 24 godzinny odstęp czasu pomiędzy podaniem nadroparyny w dawce leczniczej, a wprowadzeniem lub usunięciem cewnika lub igły, biorąc pod uwagę charakterystykę produktu i profil pacjenta. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można rozważyć zastosowanie większych odstępów czasu. Nie należy podawać kolejnej dawki przed upływem co najmniej 4 godzin od usunięcia cewnika. Ponowne zastosowanie nadroparyny należy opóźnić do zakończenia zabiegu chirurgicznego.

W celu wykrycia jakichkolwiek objawów uszkodzenia neurologicznego, takich jak bóle okolicy lędźwiowej, ubytki czuciowe i ruchowe (drętwienie i osłabienie kończyn dolnych) oraz zaburzenia czynności jelit lub pęcherza należy zwiększyć nadzór nad pacjentem. W razie wystąpienia takich objawów konieczne jest pilne rozpoczęcie leczenia. Personel pielęgniarstwa powinien być przeszkolony w wykrywaniu takich objawów. Jednocześnie należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie informowali lekarza lub personel pielęgniarstwa, w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów.

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

W przypadku wystąpienia znaczącego lub widocznego krwawienia podczas wprowadzania cewnika, o rozpoczęciu / kontynuowaniu leczenia heparyną, należy zdecydować po dokładnej indywidualnej ocenie korzyści i potencjalnego ryzyka.

Salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciw płytkowe

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego, innych salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków przeciw płytkowych w profilaktyce lub leczeniu zaburzeń zakrzepowozatorowych i zapobieganiu wykrzepiania podczas hemodializy nie jest zalecane, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko krwawień. W przypadku gdy nie można tego uniknąć, należy zastosować ścisły nadzór kliniczny i laboratoryjny.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q, nadroparyna była stosowana jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawce do 325 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Martwica skóry

Przypadki martwicy skóry zgłaszano bardzo rzadko. Poprzedzona jest przez plamicę lub naciekowe albo bolesne wykwity rumieniowe, z lub bez objawów ogólnych. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

Alergia na lateks

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy stosowane ogólnie i dekstran, stosowanie nadroparyny wymaga zachowania środków ostrożności.

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

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

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q, nadroparyna była stosowana jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawce do 325 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego działania teratogennego ani toksycznego na płód, podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. Jednakże, obecnie dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przenikania nadroparyny przez łożysko u kobiet w ciąży. Z tego względu, nie zaleca się stosowania nadroparyny u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści terapeutyczne przeważają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wpływu nadroparyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Fraxodi na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10,000$) i według klasyfikacji narządów i układów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Rzadko: Małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę) (patrz punkt 4.4), trombocytoza.

Bardzo rzadko: Eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne), 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 skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Wysypka, pokrzywka, rumień, świąd.

Bardzo rzadko: Martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).

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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Głównym objawem klinicznym przedawkowania nadroparyny 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.

Postępowanie

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

0,6 ml roztworu siarczanu protaminy neutralizuje około 950 j.m. anty-Xa nadroparyny.

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 przeciwwzakrzepowe; heparyna i pochodne.

Kod ATC: B 01 AB 06

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

Produkt leczniczy Fraxodi 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 osoczową 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, że 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 klirensiem nadroparyny a klirensiem 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 4,5 – 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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2, 6 lub 10 ampułko-strzykawk 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

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

Fraxodi 19 000 j.m. AXa/1 ml: 8371

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

Fraxodi 19 000 j.m. AXa/1 ml: 20.10.2000 / 24.05.2005 / 30.06.2006 / 05.11.2008 / 27.07.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO