

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fraxiparine Multi, 9 500 j.m. AXa/ml (142 500 j.m. AXa/15 ml), roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu leczniczego zawiera 9 500 j. m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Każda fiolka 15 ml zawiera 142 500 j.m. AXa nadroparyny wapniowej (*Nadroparinum calcicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera: 9 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Szklana bezbarwna fiolka zawiera klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej.
- Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku 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 leczeniu skojarzonym z kwasem acetylosalicylowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania podskórnego i dożylnego.

Uwaga: Różne produkty lecznicze heparyn drobnocząsteczkowych (ang. low-molecular-weight heparin, 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.

W przypadku wstrzyknięcia podskórnego, zwykle 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 czas wstrzykiwania produktu.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej***Zabieg chirurgiczny:***

Produkt leczniczy Fraxiparine Multi należy podawać podskórną, 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 Multi należy podawać podskórną. Pierwszą dawkę podaje się 12 godzin przed zabiegiem, drugą 12 godzin po jego zakończeniu. Te i kolejne dawki podawane raz na dobę 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 (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine Multi podawana raz na dobę	
	Od okresu przed zabiegiem do 3. dnia po zabiegu	Od 4. dnia po zabiegu
< 50	0,2 ml (1 900 j.m. anty-Xa)	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)
50-69	0,3 ml (2 850 j.m. anty-Xa)	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
≥ 70	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)

Pacjenci nie poddawani zabiegom chirurgicznym w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych

Produkt leczniczy Fraxiparine Multi należy podawać podskórną. Dawkę należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższej tabeli:

Profilaktyka u pacjentów nie poddawanych zabiegom chirurgicznym	
Masa ciała (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine Multi podawana co 24 godziny
≤ 70	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
> 70	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)

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

Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy

Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem warunków technicznych hemodializy. Produkt leczniczy Fraxiparine Multi 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 (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine Multi 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 ryzyko wystąpienia krwawienia jest większe, 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 Multi.

Dawki produktu leczniczego Fraxiparine Multi 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 Multi należy podawać podskórną, 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 (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine Multi podawana 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 produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi tak szybko, jak to tylko możliwe, chyba że doustne produkty lecznicze są przeciwwskazane. Nie należy przerywać leczenia produktem Fraxiparine Multi aż do momentu uzyskania pożądanego wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang., International Normalized Ratio, INR).

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q

Produkt leczniczy Fraxiparine Multi należy podawać podskórną, 2 razy na dobę (co 12 godzin), w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, stosowanym w dawce do 325 mg na dobę. Zwykle leczenie trwa 6 dni. Pierwszą dawkę produktu leczniczego Fraxiparine Multi należy podać we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), natomiast kolejne dawki należy podawać podskórną. 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. 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 podskórną (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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nadroparyny wapniowej u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy uwzględnić możliwość występowania zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4) i odpowiednio dostosować dawkę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min).

W przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek, całkowity wpływ nadroparyny wapniowej na organizm jest większy. U tych pacjentów ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku jest większe.

Jeśli lekarz prowadzący, po ocenie indywidualnych czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i < 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 ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 25 do 33% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki

W przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek, całkowity wpływ nadroparyny wapniowej na organizm jest większy. U tych pacjentów, ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoku jest większe.

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

Nadroparyna wapniowa jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4, 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na nadroparynę wapniową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Małopłytkowość zależna od nadroparyny w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Produkt leczniczy Fraxiparine Multi zawiera alkohol benzylowy, dlatego nie należy go stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Podobnie, jak w przypadku pozostałych heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanie nadroparyny wapniowej jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- Aktywne krwawienie lub zwiększone ryzyko krwawienia związane z zaburzeniami hemostazy, z wyjątkiem tych zależnych od rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), nie wywołanego przez heparynę.
- Zmiany organiczne zagrażające krwawieniem [takie jak czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy].
- Krwotoczny incydent naczyniowo-mózgowy.
- Ostre zakaźne zapalenie wsierdza.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego bez załamka Q.

- U 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

Reaktywność krzyżowa

Reaktywność krzyżowa między heparynami a heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) jest dobrze udokumentowana. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywność krzyżowa między heparynami niefrakcjonowanymi a heparyną drobnocząsteczkową, zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości. Przed rozpoczęciem leczenia heparyną drobnocząsteczkową należy dokonać dokładnej oceny wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na heparynę niefrakcjonowaną.

Specjalne ostrzeżenia

Produktu leczniczego Fraxiparine Multi 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.

Zgłaszano rzadkie przypadki małopłytkowości, sporadycznie o ciężkim przebiegu, które mogą być związane z zakrzepicą tętniczą lub żylną. Należy rozważyć takie rozpoznanie w następujących przypadkach:

- małopłytkowość
- jakiegokolwiek istotne obniżenie liczby płytek krwi (od 30 do 50 % wartości początkowej)
- narastanie zakrzepicy mimo podawania produktu leczniczego
- rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC)
- wystąpienie zakrzepicy w przebiegu leczenia.

W takich przypadkach konieczne jest przerwanie leczenia nadroparyną wapniową.

Zaburzenia te mają prawdopodobnie charakter immunologiczny. Donoszono o ich występowaniu zwykle między 5. a 21. dniem od rozpoczęcia leczenia heparyną, 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), można rozważyć leczenie nadroparyną, jeśli jest to konieczne. W takim przypadku należy uważnie 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 produktem leczniczym przeciwzakrzepowym z innej grupy, jeżeli jest to możliwe. W przypadku braku możliwości zastosowania takiego produktu leczniczego i bezwzględnej konieczności stosowania heparyny należy rozważyć podanie innej heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). W takim przypadku należy uważnie 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.

Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność podczas stosowania nadroparyny wapniowej w następujących przypadkach, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia:

- zaburzenie czynności wątroby
- ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi

- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub inne zmiany organiczne zagrażające krwawieniem w wywiadzie
- zaburzenia naczyniowe naczyń i siatkówki oka
- niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka.

Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nadroparyna wapniowa jest wydalana głównie przez nerki, co powoduje zwiększenie całkowitego wpływu nadroparyny wapniowej na organizm pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ze względu na 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym stężeniem potasu we krwi oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zwiększonego stężenia potasu we krwi, takich jak: pacjenci z cukrzycą, przewlekłym zaburzeniem czynności nerek, występującą wcześniej kwasica metaboliczną lub przyjmujących produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi [np. inhibitory konwertazy angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)].

Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii wzrasta z czasem trwania leczenia, ale zwykle hiperkaliemia jest odwracalna.

Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi u pacjentów z grupy ryzyka.

Znieczulenie zewnątrzoponowe, rdzeniowe i (lub) nakłucie lędźwiowe a jednocześnie stosowane produkty lecznicze

U pacjentów poddawanych znieczuleniu zewnątrzoponowemu i (lub) rdzeniowemu (podpajeczynówkowemu), podawanie heparyny rzadko może być związane z występowaniem krwaków nadtwardówkowych lub rdzeniowych, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Ryzyko zwiększa się w przypadku zastosowania podczas znieczulenia cewnika zewnątrzoponowego lub podtwardówkowego, jednoczesnego podawania produktów leczniczych wpływających na hemostazę, takich jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), produkty lecznicze zapobiegające agregacji płytek krwi lub produkty lecznicze przeciwzakrzepowe. Ryzyko jest także większe 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 należy starannie ocenić korzyści płynące ze znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego w stosunku do ryzyka,
- u pacjentów, u których zaplanowano zabieg ze znieczuleniem rdzeniowym lub zewnątrzoponowym należy starannie ocenić korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka.

W przypadku wykonywania nakłucia lędźwiowego, znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego należy zachować co najmniej 12 godzinny odstęp pomiędzy podaniem nadroparyny wapniowej w dawce profilaktycznej lub 24 godzinny odstęp pomiędzy podaniem nadroparyny wapniowej w dawce leczniczej, a wprowadzeniem lub usunięciem cewnika lub igły, biorąc pod uwagę charakterystykę produktu i profil pacjenta. W przypadku pacjentów z zaburzeniem

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 wapniowej należy opóźnić do zakończenia zabiegu chirurgicznego.

W celu wykrycia jakichkolwiek objawów uszkodzenia neurologicznego, takich jak: bóle okolicy lędźwiowej, niedobory czuciowe i ruchowe (dętwienie lub osłabienie kończyn dolnych) oraz zaburzenie czynności jelit lub pęcherza moczowego, należy ściśle monitorować pacjenta. W razie wystąpienia takich objawów konieczne jest pilne rozpoczęcie leczenia. Personel pielęgniarski powinien być przeszkolony w wykrywaniu takich objawów. Jednocześnie należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie informowali lekarza lub personel pielęgniarski, w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów.

Jeżeli na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwiaka rdzeniowego lub nadtwardówkowego, należy w trybie pilnym wykonać badania diagnostyczne i zastosować odpowiednie leczenie, łącznie z dekompresją rdzenia kręgowego.

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

Salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne i produkty lecznicze przeciwplatekcyjne

W profilaktyce lub leczeniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych i zapobieganiu wykrzepianiu podczas hemodializy, nie należy jednocześnie stosować kwasu acetylosalicylowego, innych salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i produktów leczniczych przeciwplatekcyjnych, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko krwawień. W przypadku, gdy nie można tego uniknąć, należy uważnie monitorować parametry kliniczne i laboratoryjne.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q, nadroparyna wapniowa 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. Zjawisko to poprzedzone jest wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych z naciekami z towarzyszącą bolesnością, z lub bez objawów ogólnych. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić produkt leczniczy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera 9 mg alkoholu benzylowego w każdym ml roztworu.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Dożylnie podawanie alkoholu benzylowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. „gasping syndrome”). Minimalna ilość alkoholu benzylowego, po której mogą wystąpić objawy toksyczności jest nieznana.

Z powodu zwiększonego ryzyka kumulacji alkoholu benzylowego u małych dzieci, produktu nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 3 lat (patrz punkt 4.3).

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących doustnie produktu lecznicze przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym i dekstrany, należy zachować ostrożność podczas stosowania nadroparyny wapniowej.

W przypadku rozpoczynania leczenia doustnym produktem leczniczym przeciwzakrzepowym u pacjentów otrzymujących nadroparynę wapniową, leczenie nadroparyną wapniową należy kontynuować do czasu ustabilizowania się docelowej wartości INR.

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

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q, nadroparyna wapniowa 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 działania teratogennego ani toksycznego na płód heparyn drobnocząsteczkowych. Jednakże, obecnie dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przenikania nadroparyny wapniowej przez łożysko u kobiet w okresie ciąży. Z tego względu, nie należy stosować nadroparyny wapniowej u kobiet w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących przenikania nadroparyny wapniowej do mleka ludzkiego, nie należy stosować nadroparyny wapniowej u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu nadroparyny wapniowej na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu nadroparyny wapniowej 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 $< 1/10,000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i zgodnie z klasyfikacją 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 rzekomo-anafilaktyczna.

Zaburzenia układu nerwowego

Nie znana: Ból głowy, migrena.

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 krwinki 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 zaburzeniem gospodarki wapniowo-fosforanowej, np. w niektórych przypadkach przewlekłego zaburzenia czynności nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> - mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie*Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

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.

Postępowanie

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

0,6 ml roztworu siarczanu protaminy neutralizuje około 950 j.m. anty-Xa nadroparyny wapniowej. 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: Lek przeciwwkrzepowy z grupy heparyn, kod ATC: B01AB06

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

Produkt leczniczy Fraxiparine Multi 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 wapniowa wydalana jest głównie przez nerki.

Parametry farmakokinetyczne zostały zbadane na podstawie zmian aktywności anty-Xa w osoczu.

Wchłanianie

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 88%).

Metabolizm

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 metabolizmu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby

Brak szczegółowych danych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ z doświadczeń klinicznych wiadomo o pojedynczych przypadkach zwiększenia aktywności aminotransferaz, na ogół przemijającego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak odpowiednich danych. Jednakże ze względu na charakter leczonej patologii, populacja badana w próbach klinicznych obejmuje znaczący procent osób w podeszłym wieku. Generalnie, czynność nerek zmniejsza się wraz z wiekiem, dlatego eliminacja nadroparyny wapniowej u osób w podeszłym wieku jest zmniejszona (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu klinicznym, w którym oceniano farmakokinetykę nadroparyny wapniowej po podaniu dożylnym u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia, wykazano zależność pomiędzy klirensiem nadroparyny wapniowej a klirensiem kreatyniny. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem 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 osoczkowy nadroparyny wapniowej był zmniejszony do 63% wartości prawidłowych. W badaniu obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem 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 osoczkowy nadroparyny był zmniejszony o 50% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem 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 ciężkim zaburzeniem 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego 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
Alkohol benzylowy (9 mg/ml) jako konserwant

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym użyciu: 28 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Po pierwszym użyciu: 28 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 fiolek po 15 ml.

Fiolka szklana (szkło typ I) o pojemności 20 ml lub 26 ml w tekturowym pudełku.

Każda fiołka jest z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z kauczuku chlorobutyloвого pokrytego fluorożywicą i aluminiową uszczelką ze zdejmowanym wieczkiem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4874

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2000.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.06.2010.

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