

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fraxiparina Forte 0,6 ml solución inyectable
Fraxiparina Forte 0,8 ml solución inyectable
Fraxiparina Forte 1 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene: 19.000 UI anti Xa de nadroparina cálcica.

Fraxiparina Forte 0,6 ml solución inyectable, cada jeringa precargada contiene 11.400 UI anti Xa de nadroparina cálcica.

Fraxiparina Forte 0,8 ml solución inyectable, cada jeringa precargada contiene 15.200 UI anti Xa de nadroparina cálcica.

Fraxiparina Forte 1 ml solución inyectable, cada jeringa precargada contiene 19.000 UI anti Xa de nadroparina cálcica.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable contenida en jeringas precargadas para inyección subcutánea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores con o sin embolia pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

Advertencia:

Debe prestarse especial atención a las instrucciones específicas de posología para cada heparina de bajo peso molecular (HBPM), debido a la diferente actividad de cada preparado de HBPM. Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes y por tanto nadroparina no se debe intercambiar con otras heparinas de bajo peso molecular durante el tratamiento. Además, se debe tener precaución a la hora de elegir la formulación de nadroparina (normal o Forte), ya que esto afectará a la pauta posológica.

Las jeringas graduadas facilitan la administración de dosis ajustadas cuando se requiere una adaptación al peso del paciente.

Nadroparina no debe ser administrada por vía intramuscular.

Se debe realizar un recuento plaquetario durante el tratamiento con nadroparina (ver sección 4.4).

Deben seguirse recomendaciones específicas en relación al tiempo de administración de nadroparina alrededor de la zona de aplicación de anestesia espinal o epidural o de punción lumbar (ver sección 4.4).

Técnica de inyección subcutánea:

Cuando se administra la inyección por vía subcutánea, la zona de inyección habitual es la pared abdominal antero-lateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud, perpendicularmente y no inclinada, en un pliegue cutáneo formado entre el pulgar y el índice, que se mantendrá hasta el final de la inyección. No trate de eliminar la pequeña burbuja de aire antes de aplicar la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de producto. El lugar de inyección no debe frotarse.

Fraxiparina Forte debe administrarse subcutáneamente **UNA VEZ** al día durante unos diez días ajustando la dosis de acuerdo con el peso corporal a una dosis de 171 UI anti Xa / Kg de peso según se muestra en la tabla:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar	
Peso del paciente (kg)	Volumen de Fraxiparina Forte a inyectar por vía subcutánea UNA VEZ al día
< 50	0,4 ml (7.600 UI anti Xa)
50-59	0,5 ml (9.500 UI anti Xa)
60-69	0,6 ml (11.400 UI anti Xa)
70-79	0,7 ml (13.300 UI anti Xa)
80-89	0,8 ml (15.200 UI anti Xa)
≥ 90	0,9 ml (17.100 UI anti Xa)

A título orientativo, la pauta posológica a administrar en función del peso de los pacientes será 0,1 ml/10 kg peso cada 24 horas por vía subcutánea. Los pacientes con peso inferior a 50 kg se tratarán con una dosis de 0,4 ml.

En caso de olvido de una dosis, se recomienda administrar la dosis olvidada cuanto antes, manteniendo a continuación intervalos de 24 horas para cada nueva administración. No debe administrarse una dosis doble para compensar las olvidadas.

Debe iniciarse el tratamiento con anticoagulantes orales tan pronto como sea posible, a menos que estén contraindicados. El tratamiento con Fraxiparina Forte no debe interrumpirse hasta que el valor de la INR esté estabilizado.

Observaciones generales:

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Fraxiparina Forte en niños y adolescentes al no disponer de datos suficientes de seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada no se necesita ningún ajuste de la dosis, a menos que la función renal esté alterada. Se recomienda que la función renal se evalúe antes de iniciar el tratamiento con Fraxiparina Forte (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal:

No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min).

La insuficiencia renal moderada y grave está asociada a una exposición prolongada a nadroparina lo que aumenta el riesgo de tromboembolismo y de hemorragia en los pacientes que la sufren.

Si el médico considera oportuna una reducción de la dosis, al tener en cuenta las características individuales y factores de riesgo de tromboembolismo y hemorragia en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min y < 50 ml/min), la dosis se debe reducir entre un 25% y un 33% (ver secciones 4.4 y 5.3).

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedente de trombocitopenia inducida por nadroparina cálcica (ver sección 4.4).

Al igual que el resto de heparinas de bajo peso molecular, su uso está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Anestesia espinal o epidural.
- Hemorragia activa o incremento del riesgo hemorrágico en relación con alteraciones de la hemostasia, excepto las debidas a coagulación intravascular diseminada (CID) no inducida por heparina.
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (como úlcera péptica activa).
- Accidente cerebrovascular hemorrágico.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Utilización durante la anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Trombocitopenia inducida por heparina

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, se recomienda un control regular del recuento plaquetario en el curso del tratamiento con nadroparina.

Se han observado casos aislados de trombocitopenia inducida por heparina, ocasionalmente grave. Esta puede estar asociada (o no) a trombosis arterial o venosa y el tratamiento debe ser interrumpido. Tal diagnóstico debe ser considerado en caso de:

- trombocitopenia
- cualquier disminución significativa del recuento plaquetario: 30-50 % del valor basal

- empeoramiento de la trombosis inicial durante el tratamiento
- coagulación intravascular diseminada
- trombosis aparecida durante el tratamiento

Estos efectos son probablemente de naturaleza inmunoalérgica y en caso de un primer tratamiento, aparecen principalmente entre el 5º y el 21º día de tratamiento, pero estos pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Cuando hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (estándar o de bajo peso molecular), se puede considerar el tratamiento con nadroparina. Cuando la trombocitopenia aparece en el curso de un tratamiento con heparina (estándar o de bajo peso molecular), se puede considerar la sustitución por otra clase de antitrombótico, si está disponible. Si no está disponible, puede valorarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular (HBPM). En tal caso debe realizarse un seguimiento clínico y evaluación del recuento plaquetario al menos una vez al día interrumpiendo el tratamiento tan pronto como sea posible, ya que se han descrito casos en los que se mantiene la trombocitopenia aún después de sustituir la heparina (ver sección 4.3).

Los tests de agregación plaquetaria “in vitro” poseen un valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones especiales de empleo

Al igual que el resto de heparinas de bajo peso molecular, se administrará con precaución en los siguientes casos, ya que puede estar asociado a un aumento del riesgo de hemorragia:

- insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- antecedentes de úlcera gastroduodenal u otras lesiones orgánicas susceptibles de sangrar
- enfermedad vascular de coroides y retina
- en el periodo postoperatorio tras cirugía cerebral, medular u ocular
- pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales
- pacientes en tratamiento con corticosteroides sistémicos
- pacientes en tratamiento con dextranos

Insuficiencia renal

Es conocido que la nadroparina se elimina principalmente por vía renal, lo que conlleva un aumento en la exposición a nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal tienen un riesgo mayor de sufrir hemorragia y deben ser tratados con precaución.

La decisión sobre si la reducción de la dosis es adecuada en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min debe estar basada en la evaluación que el médico haga del riesgo de hemorragia con respecto al riesgo de tromboembolismo, en cada caso individual (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda que la función renal se evalúe antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

Hipercalemia

La administración de heparina puede inhibir la secreción adrenal de aldosterona produciéndose hipercalemia, especialmente en pacientes con niveles plasmáticos de potasio elevados o con riesgo de tenerlos elevados como son pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica pre-existente o que tomen fármacos que puedan tener este efecto hipercaliémico (como los inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El riesgo de hipercalemia aumenta con la duración del tratamiento y desaparece al retirar el mismo. En pacientes con riesgo, deben monitorizarse los niveles de potasio plasmático.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y antiagregantes plaquetarios

En la profilaxis o el tratamiento de los desórdenes tromboembólicos venosos y en la prevención de la coagulación durante la hemodiálisis, el uso concomitante de ácido acetilsalicílico, otros salicilatos, AINEs y otros antiagregantes plaquetarios, no está recomendado, debido a que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando dichas combinaciones no se pueden evitar, se debe realizar un cuidadoso control clínico y biológico.

Necrosis cutánea

Muy raramente se han notificado casos de necrosis cutánea. Ésta es precedida por púrpura o erupción infiltrada, eritematosa, dolorosa, con o sin signos sistémicos. En estos casos, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada puede contener látex de caucho natural (goma de látex) que puede producir reacciones alérgicas graves.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nadroparina se debe administrar con precaución en pacientes que reciban anticoagulantes orales, glucocorticoesteroides sistémicos y dextrans. Cuando se vaya a iniciar el tratamiento anticoagulante oral en pacientes en tratamiento con nadroparina, se mantendrá el tratamiento con heparina hasta que el valor de INR esté estabilizado al valor adecuado.

No se recomienda el uso concomitante de nadroparina con los siguientes fármacos: ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y antiagregantes plaquetarios debido a que pueden incrementar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios clínicos en relación a los efectos de la nadroparina con la fertilidad.

Embarazo

Estudios en animales no han evidenciado efectos teratogénicos o fetotóxicos. Sin embargo, hay datos clínicos muy limitados en relación con el paso de nadroparina a través de la barrera placentaria en mujeres embarazadas. Por todo ello y como medida de precaución, el uso de nadroparina durante el embarazo no es aconsejable a menos que los beneficios derivados del tratamiento sean superiores a los posibles riesgos.

Lactancia

Debido a la limitada información sobre la excreción de nadroparina por leche materna, no es aconsejable el uso de nadroparina durante la lactancia materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre los efectos de nadroparina en la capacidad para conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy frecuentes: manifestaciones hemorrágicas en diferentes localizaciones (incluyendo casos de hematoma espinal), más frecuentes en pacientes con otros factores de riesgo (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Raras: trombocitopenia (incluyendo trombocitopenia inducida por heparina, ver sección 4.4), trombocitosis.
- Muy raras: eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento.

Trastornos del sistema inmunológico

- Muy raras: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Muy raras: hipercalcemia reversible relacionada con la inhibición de la aldosterona inducida por heparina, especialmente en pacientes con riesgo (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares:

- Frecuentes: elevación de las transaminasas, normalmente de forma transitoria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Muy raras: priapismo.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Raras: erupción cutánea, urticaria, eritema, prurito.
- Muy raras: necrosis cutánea, normalmente localizada en el lugar de inyección (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

- Muy frecuentes: pequeños hematomas en el punto de inyección. En algunos casos se puede apreciar la aparición de nódulos firmes que no indican enquistamiento de la heparina y que suelen desaparecer al cabo de unos días.
- Frecuentes: reacción en el lugar de la inyección.

- Raras: calcinosis en el lugar de la inyección.
La calcinosis es más frecuente en pacientes con niveles anormales de fosfato cálcico como ocurre en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

El mayor signo clínico de sobredosis subcutánea o intravenosa es la hemorragia. Deben realizarse recuentos plaquetarios y otros parámetros de la coagulación. Las hemorragias menores raramente requieren tratamiento específico y normalmente es suficiente con reducir o espaciar las dosis posteriores.

Debe considerarse el uso de sulfato de protamina únicamente en los casos más graves.

La protamina neutraliza ampliamente el efecto anticoagulante de nadroparina pero queda remanente una cierta actividad anti-Xa.

0,6 ml de sulfato de protamina neutralizan aproximadamente 950 UI anti-Xa de nadroparina. En el cálculo de la cantidad de protamina a inyectar debe tenerse en cuenta el tiempo transcurrido desde la administración de heparina, pudiendo decidirse una reducción de la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: nadroparina, código ATC: B01 AB06

Fraxiparina Forte es una heparina cálcica de bajo peso molecular obtenida por despolimerización de la heparina estándar. Está compuesta por glucosaminoglucanos con un peso molecular medio de 4.300 daltons (75-95% alrededor de 2.000-8.000 daltons). Se caracteriza por una elevada actividad anti-Xa (rango 95-130 UI anti-Xa/mg) y una baja actividad anti-IIa (< 40 UI anti-IIa/mg). La relación entre las dos actividades oscila entre 2,5 y 4,0.

Mecanismo de acción

Fraxiparina Forte ejerce su efecto antitrombótico a través de su acción sobre las serinproteasas de la coagulación, principalmente, retardando la generación de trombina y neutralizando la trombina ya formada.

Fraxiparina Forte frente a la heparina estándar tiene mayor actividad fibrinolítica, menor interacción con las plaquetas, y a las dosis habituales no modifica significativamente los tests de la coagulación. Además, su menor unión a las células endoteliales contribuye a prolongar su vida media y la actividad anti-Xa plasmática.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La excreción de Fraxiparina Forte es principalmente por vía renal.

Las propiedades farmacocinéticas han sido determinadas mediante la valoración de la actividad anti Xa en plasma. Tras inyección subcutánea el pico plasmático aparece alrededor de las 3 horas. La vida media de

eliminación tras la administración de dosis repetidas es alrededor de 8-10 horas. La actividad anti-Xa (> 0.05 UI/ml) persiste al menos durante 18 horas después de la inyección. La biodisponibilidad es prácticamente completa (aproximadamente 98%).

Biotransformación: los parámetros cinéticos se han evaluado principalmente a través de la desviación de las medidas de la actividad biológica y no por determinación de concentraciones plasmáticas; como consecuencia no se disponen de datos fiables en relación a la biotransformación de Fraxiparina Forte.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis dado que la eliminación de la actividad anti-Xa es más lenta en estos pacientes (ver sección 4.2).

En un ensayo clínico que ha investigado las propiedades farmacocinéticas de nadroparina administrada por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal de diverso grado, se encontró una correlación entre el aclaramiento de nadroparina y el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 36-43 ml/min) tanto el valor medio de la AUC como la vida media aumentaron un 52% y un 39%, respectivamente, comparados con voluntarios sanos. En estos pacientes el aclaramiento plasmático medio de nadroparina disminuyó un 63% respecto de los valores normales. En el ensayo se observó una amplia variabilidad interindividual. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-20 ml/min) ambos el valor medio de la AUC y la vida media aumentaron un 95% y un 112%, respectivamente, comparados con los voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático en los pacientes con insuficiencia renal grave disminuyó un 50% con respecto al observado en pacientes con valores normales de aclaramiento. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 3-6 ml/min) y en hemodiálisis, tanto el valor medio de la AUC como la vida media aumentaron un 62% y un 65%, respectivamente, comparados con voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático en pacientes en hemodiálisis con insuficiencia renal grave disminuyó un 67% respecto de la observada en pacientes con función renal normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática: no se dispone de datos específicos (se administrará con precaución en pacientes afectados de insuficiencia hepática dado que a nivel clínico se ha informado de algunos casos de elevación de transaminasas, generalmente transitorias).

Pacientes de edad avanzada: no se dispone de datos específicos. Sin embargo, se debe resaltar que dada la naturaleza de la patología tratada la población estudiada en los ensayos clínicos incluía una amplia proporción de sujetos de edad avanzada (ver sección 4.2).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Solución de hidróxido de calcio o ácido clorhídrico diluido (en función del pH alcanzado) para ajustar al pH fisiológico.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros preparados.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cajas que contienen 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

VOLUMEN	Tipo jeringa	Nadroparina cálcica (UI anti Xa)
0,6 ml	Graduada (color azul celeste)	11.400
0,8 ml	Graduada (color rosado)	15.200
1 ml	Graduada (color azul marino)	19.000

Descripción de la jeringa:

Cilindro de vidrio tipo I (graduado) provisto de una aguja de acero inoxidable.

Protector de aguja de caucho natural (goma de látex).

Junta de pistón de clorobutilo.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver sección 4.2 Posología y forma de administración

Instrucciones después del uso:

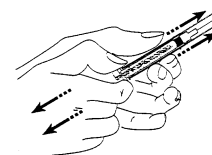
Este envase contiene una jeringa con un dispositivo de seguridad que sirve para proteger la aguja después de su uso y que se acciona manualmente de la siguiente forma:

- Antes de la inyección:

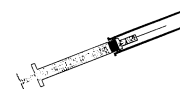


- Después de la inyección:

1. Tirar hacia abajo por el punto de sujeción con los dedos (hasta oír el clic).
Simultáneamente y con la otra mano, tirar hacia arriba el dispositivo de seguridad (hasta oír el clic).



2. De esta forma la jeringa se puede desechar, quedando así la aguja completamente protegida.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fraxiparina Forte 0,6 ml solución inyectable: 63497
Fraxiparina Forte 0,8 ml solución inyectable: 63496
Fraxiparina Forte 1 ml solución inyectable: 63498

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fraxiparina Forte 0,6 ml solución inyectable: 28 de Noviembre de 2000
Fraxiparina Forte 0,8 ml solución inyectable: 28 de Noviembre de 2000
Fraxiparina Forte 1 ml solución inyectable: 28 de Noviembre de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>