



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **1005**

BUENOS AIRES, **17 FEB 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021518-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FRAXIPARINE / NADROPARINA CÁLCICA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2.850 UI AXa/0,3 ml; 3.800 UI AXa/0,4 ml; 5.700 UI AXa/0,6 ml; 7.600 UI AXa/0,8 ml, autorizado por el Certificado Nº 38.674.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 123 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

[Firma manuscrita]



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1.005

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 16 a 54, desglosando de fojas 16 a 28, para la Especialidad Medicinal denominada FRAXIPARINE / NADROPARINA CÁLCICA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2.850 UI AXa/0,3 ml; 3.800 UI AXa/0,4 ml; 5.700 UI AXa/0,6 ml; 7.600 UI AXa/0,8 ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.674 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

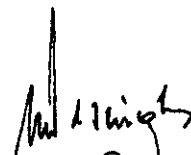
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-021518-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

1.005


Dr. OTTO A. ÖRSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

FRAXIPARINE® 0,3 ml – 0,4 ml – 0,6 ml – 0,8 ml
NADROPARINA CÁLCICA

Solución Inyectable
 Vía subcutánea

Vía intravascular en hemodiálisis

VENTA BAJO RECETA

Industria Francesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

- **FRAXIPARINE® 0,3 ml**
 Cada jeringa prellenada contiene:
 Nadroparina cálcica.....2.850 UI AXa
 Solución de hidróxido de calcio o ácido clorhídrico diluido c.s.p.....pH 5,0 a 7,5
 Agua para inyectables c.s.p.....0,3 ml
- **FRAXIPARINE® 0,4 ml**
 Cada jeringa prellenada contiene:
 Nadroparina cálcica.....3.800 UI AXa
 Solución de hidróxido de calcio o ácido clorhídrico diluido c.s.p.....pH 5,0 a 7,5
 Agua para inyectables c.s.p.....0,4 ml
- **FRAXIPARINE® 0,6 ml**
 Cada jeringa prellenada contiene:
 Nadroparina cálcica.....5.700 UI AXa
 Solución de hidróxido de calcio o ácido clorhídrico diluido c.s.p.....pH 5,0 a 7,5
 Agua para inyectables c.s.p.....0,6 ml
- **FRAXIPARINE® 0,8 ml**
 Cada jeringa prellenada contiene:
 Nadroparina cálcica.....7.600 UI AXa
 Solución de hidróxido de calcio o ácido clorhídrico diluido c.s.p.....pH 5,0 a 7,5
 Agua para inyectables c.s.p.....0,8 ml

ACCION TERAPÉUTICA:

Antitrombótico. Heparina de Bajo Peso Molecular (Código ATC: B01AB06).

INDICACIONES:

- Tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía, con riesgo moderado o alto.
- Tratamiento de las trombosis venosas profundas constituidas.
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en el curso de la hemodiálisis.
- Tratamiento de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q en la fase aguda, en asociación con aspirina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Nadroparina es una heparina de bajo peso molecular en la cual las intensidades de las actividades antitrombótica y anticoagulante de la heparina estándar han sido dissociadas.

Se caracteriza por una actividad anti-Xa alta (97 UI AXa/ml) y una actividad anti-IIa o antitrombínica débil (30 UI AXa/ml). La relación entre estas dos actividades es de 3,2.

A las dosis preconizadas en las diferentes indicaciones, nadroparina no prolonga el tiempo de sangría. A dosis profilácticas, no provoca modificaciones notables del TTPA.

1005



Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos han sido estudiados a partir de la evolución de las actividades anti-Xa plasmáticas.

Biodisponibilidad:

Después de la inyección por vía subcutánea, la resorción de nadroparina es rápida y cercana a 100%; la actividad plasmática máxima se observa hacia la 3^{ra} hora.

Metabolismo:

Se efectúa esencialmente a nivel hepático (desulfatación y depolimerización).

Distribución:

La vida media de la actividad anti-Xa es superior para las heparinas de bajo peso molecular, en comparación con las heparinas no fraccionadas. Esta vida media es del orden de 3,5 horas. En cuanto a la actividad anti-IIa, ésta desaparece más rápidamente del plasma que la actividad anti-Xa con las heparinas de bajo peso molecular.

Eliminación:

La eliminación se efectúa principalmente por vía renal bajo una forma poco o no metabolizada.

Población de riesgo:

- *En el sujeto de edad avanzada:*

La eliminación es ligeramente más lenta. Esta modificación no influye sobre las dosis y el ritmo de las inyecciones en el tratamiento preventivo siempre que la función renal de estos pacientes se mantenga dentro de los límites aceptables. En el tratamiento curativo se recomienda medir la actividad anti-Xa (Ver **PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

- *En la insuficiencia renal:*

En un estudio clínico que investiga la farmacocinética de la nadroparina administrada de forma IV en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, se encontró una correlación entre el clearance de nadroparina y el clearance de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 36-43 ml/min) ambos, el ABC medio y la vida media, se incrementaron en un 52% y 39% respectivamente comparados con voluntarios sanos. En estos pacientes, el clearance de plasma medio de nadroparina disminuyó a un 63% del normal. En el estudio, se observó amplia variabilidad interindividual. En sujetos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 10-20 ml/min) ambos, el ABC medio y la vida media, se incrementaron en un 95% y 112% respectivamente comparados con voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal severa el clearance plasmático disminuyó en un 50% al observado en pacientes con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 3-6 ml/min) en hemodiálisis, el ABC medio y la vida media se incrementaron en un 62% y 65% respectivamente, comparados con voluntarios sanos. El clearance plasmático de pacientes en hemodiálisis con insuficiencia renal severa disminuyó en un 67% al observado en pacientes con función renal normal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES**).

- *En hemodiálisis:*

La heparina de bajo peso molecular es inyectada en la línea arterial del circuito de diálisis, a dosis suficientes para evitar la coagulación del circuito. En principio, las dosis empleadas no ocasionan el paso a la circulación general de la heparina de bajo peso molecular en el sujeto hemodializado. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos no son modificados, a priori, salvo en caso de sobredosis, en cuyo caso el paso a la circulación general puede dar lugar a una actividad anti-Xa alta, con relación a la insuficiencia renal terminal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

1 ml de **FRAXIPARINE®** corresponde a aproximadamente 9.500 UI anti-Xa.

Nadroparina debe ser inyectada por vía subcutánea en el tratamiento profiláctico o curativo, y por vía intravascular en hemodiálisis.

No inyectar por vía intramuscular.

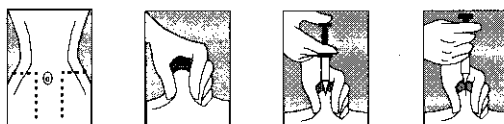
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARINA DELVA GABALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 16478

Se deben seguir recomendaciones específicas respecto de los tiempos en la dosificación de nadroparina circundante a anestesia espinal/epidural o punción espinal a nivel lumbar (Ver **PRECAUCIONES**).

Técnica de la administración subcutánea:

La inyección subcutánea de nadroparina debe ser realizada de preferencia con el paciente en posición decúbito, en el tejido celular subcutáneo abdominal anterolateral y posterolateral, alternado el lado derecho y el izquierdo.

La inyección propiamente dicha consiste en introducir la aguja perpendicularmente y no en forma tangencial, en toda su longitud, en el espesor de un pliegue cutáneo formado entre los dedos índice y pulgar del operador. Este pliegue debe mantenerse durante todo el tiempo que dure la inyección.



Tratamiento profiláctico del tromboembolismo venoso en cirugía:

Estas recomendaciones se aplican como norma general a las intervenciones quirúrgicas realizadas bajo anestesia general.

Para las técnicas de raquianestesia peridural, la inyección preoperatoria debe ser evaluada en función del mayor riesgo teórico de hematoma intrarraquídeo.

- *Frecuencia de administración:* 1 INYECCIÓN AL DÍA.

- *Dosis administrada:*

Situación con riesgo trombogénico moderado:

En el caso de una cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan un riesgo tromboembólico alto, la prevención eficaz de la enfermedad tromboembólica se obtiene mediante una inyección diaria de una dosis de 2.850 UI AXa (0,3 ml).

La primera inyección será aplicada alrededor de 2 horas antes de la intervención.

Situación con riesgo trombogénico alto: Cirugía de cadera y de rodilla.

La posología de nadroparina debe ser adaptada al peso del paciente, a razón de una inyección diaria:

- de 38 UI AXa/kg
 - en el preoperatorio, o sea 12 horas antes de la intervención,
 - en el postoperatorio, desde la 12^{da} hora luego de finalizada la intervención,
 - luego cotidianamente hasta el 3^{er} día del postoperatorio inclusive.

- de 57 UI AXa/kg a partir del 4^{to} día del postoperatorio.

A título indicativo, las posologías a administrar en función del peso de los pacientes son las siguientes:

Peso corporal en kg	Volumen de FRAXIPARINE® por inyección y por día en el preoperatorio y hasta el 3 ^{er} día	Volumen de FRAXIPARINE® por inyección y por día a partir del 4 ^{to} día
<51	0,2 ml	0,3 ml
51 - 70	0,3 ml	0,4 ml
>70	0,4 ml	0,6 ml

Otras situaciones: Cuando el riesgo tromboembólico relacionado al tipo de cirugía (especialmente neoplásica) y/o al paciente (especialmente antecedentes de enfermedad tromboembólica previa) aparece aumentado, parece ser suficiente una posología de nadroparina de 2.850 UI AXa (0,3 ml).

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento anticoagulante debe coincidir con la del riesgo tromboembólico; en todos los casos, este tratamiento, acompañado de las técnicas habituales de contención elástica de los miembros inferiores, debe ser mantenido hasta la deambulacion activa y completa del paciente.

En cirugía general, la duración promedio de la heparinoterapia será inferior a 10 días. Si un tratamiento anticoagulante de larga duración es necesario, como es el caso en cirugía ortopédica de cadera en particular, el mismo podrá ser continuado con heparina o reemplazado por anticoagulantes orales.

Sin embargo, el riesgo relativo de cada una de estas terapéuticas no ha sido evaluado hasta el momento actual.

Tratamiento curativo de las trombosis venosas profundas (TVP):

Cualquier sospecha de trombosis venosa profunda debe ser confirmada rápidamente por exámenes adaptados a ese fin.

- Frecuencia de administración: 2 INYECCIONES AL DÍA, con intervalos de 12 horas.

- Dosis administrada:

La dosis por inyección es de 85 UI AXa/kg.

A título indicativo, las posologías a administrar en función del peso de los pacientes son de 0,1 ml/10 kg cada 12 horas, como se indica en el cuadro que sigue:

Peso corporal	Volumen de FRAXIPARINE® por inyección
40-49 kg	0,4 ml
50-59 kg	0,5 ml
60-69 kg	0,6 ml
70-79 kg	0,7 ml
80-89 kg	0,8 ml
90-99 kg	0,9 ml
≥100 kg	1,0 ml

Cuando la posología está adaptada al peso de los pacientes, debe ajustarse en caso necesario el volumen a administrar; para ello, llevar el émbolo a la graduación deseada manteniendo la jeringa en posición vertical.

Debe llamarse la atención sobre la ausencia de evaluación de la adaptación posológica de la HBPM en función del peso corporal en los pacientes con un peso >100 kg o <40 kg, en los cuales puede aparecer una ineficacia de las HBPM o manifestaciones hemorrágicas. Por este motivo, es preciso practicar una vigilancia clínica particular en tales pacientes.

Duración del tratamiento:

La administración de la heparina de bajo peso molecular no suele exceder de 10 días, período que corresponde inclusive al tiempo que requieren las antivitaminas K para alcanzar su equilibrio (Ver **ADVERTENCIAS - Vigilancia plaquetaria**). Por lo tanto, salvo contraindicación, el tratamiento anticoagulante oral se iniciará lo más pronto posible.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q:

Se administrará una inyección subcutánea de nadroparina, 2 veces por día (cada 12 horas), cada una de 86 UI anti-Xa/kg (0,1 ml/10 kg), en asociación con aspirina (posologías recomendadas: 75 a 325 mg por vía oral, después de una dosis de carga de 160 a 325 mg).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARINA ANCA GARCIA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

La dosis inicial debe ser administrada en forma de bolo intravenoso, seguida inmediatamente de una inyección subcutánea de 86 UI anti-Xa/kg.

La duración recomendada para el tratamiento es de 6 días aproximadamente hasta la estabilización clínica, con una posología ajustada al peso corporal, como se indica a continuación:

Tratamiento de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q		
Peso corporal	Volumen a inyectar	
	Bolo IV inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)
<50 kg	0,4 ml	0,4 ml
50-59 kg	0,5 ml	0,5 ml
60-69 kg	0,6 ml	0,6 ml
70-79 kg	0,7 ml	0,7 ml
80-89 kg	0,8 ml	0,8 ml
90-99 kg	0,9 ml	0,9 ml
≥100 kg	1,0 ml	1,0 ml

Si se estimara necesario realizar tratamiento trombolítico, en ausencia de datos clínicos sobre la administración conjunta de nadroparina y trombolíticos, se recomienda interrumpir el tratamiento con nadroparina y continuar el manejo del paciente de la manera habitual.

Hemodiálisis: Inyección por vía intravascular:

En los pacientes sin riesgo hemorrágico y para una sesión con una duración inferior o igual a 4 horas, inyectar al comienzo de la sesión, en la línea arterial, una dosis única del orden de 65 UI AXa/kg.

A título indicativo, las dosis a administrar en función del peso de los pacientes son las siguientes:

Peso corporal	Volumen de FRAXIPARINE® por sesión
<51 kg	0,3 ml
51-70 kg	0,4 ml
>70 kg	0,6 ml

De ser necesario, la dosis se ajustará al caso particular de cada paciente y a las condiciones técnicas de la diálisis. En los sujetos con riesgo hemorrágico, se podrán realizar las sesiones de diálisis utilizando la mitad de la dosis que corresponde al peso.

Insuficiencia renal:

Profilaxis de trastornos tromboembólicos:

No se requiere la reducción de la dosis en pacientes que padecen insuficiencia renal leve (clearance de creatinina mayor o igual a 50 ml/min). La insuficiencia renal moderada y severa está asociada con una exposición incrementada a la nadroparina. Estos pacientes presentan riesgo aumentado de tromboembolismo y hemorragia.

Si el médico considera apropiado una reducción de la dosis, teniendo en cuenta los factores de riesgo individual de hemorragia y tromboembolismo en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina mayor o igual a 30 ml/min y menor a 50 ml/min) la dosis debería reducirse en un 25% a 33% (Ver **PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas**). La dosis debe ser reducida en un 25% a 33% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min) (Ver **PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas**).

Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q:

No se requiere la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La insuficiencia renal moderada y severa esta asociada con una exposición incrementada a la nadroparina. Estos pacientes presentan riesgo aumentado de tromboembolismo y hemorragia.

Si el médico considera apropiado una reducción de la dosis, teniendo en cuenta los factores de riesgo individual de hemorragia y tromboembolismo en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina mayor o igual a 30 ml/min y menor a 50 ml/min) la dosis debería reducirse en un 25% a 33% (Ver **PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas**).

La nadroparina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (Ver **PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES:

La nadroparina está contraindicada en caso de:

- Hipersensibilidad a nadroparina o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Antecedentes de trombocitopenia bajo nadroparina u otra heparina, fraccionada o no: Debe evitarse su utilización cada vez que sea posible.
- Manifestaciones o tendencias hemorrágicas vinculadas a trastornos de la hemostasia (la coagulación intravascular diseminada puede ser una excepción a esta regla, cuando no está vinculada a un tratamiento con heparina - Ver **PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**).
- Lesión orgánica susceptible de sangrar (por ej.: Úlcera péptica activa).
- Accidente cerebro vascular hemorrágico.
- Endocarditis infecciosa aguda.
- Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) en pacientes recibiendo tratamiento curativo para desórdenes tromboembólicos, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.

ADVERTENCIAS:

Cuantificación: Las diferentes especialidades de heparinas de bajo peso molecular tienen concentraciones expresadas en sistemas diferentes: UI anti-Xa o en mg. La eficacia no está definida exclusivamente por la actividad anti-Xa. Es riesgoso substituir el esquema posológico de una HBPM por el de otra, ya que dicho esquema ha sido validado por estudios clínicos específicos. Por lo tanto, hay que ser especialmente cuidadoso y respetar el modo de empleo específico de cada una de las especialidades.

Vigilancia plaquetaria:

Dada la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, un monitoreo regular de los recuentos plaquetarios debe realizarse durante todo el tratamiento con **FRAXIPARINE®**.

Algunos raros casos de trombocitopenia, ocasionalmente severa, han sido reportados; pueden estar asociados (o no) con trombosis arterial o venosa, debiendo el tratamiento ser discontinuado; este diagnóstico debe ser considerado en los siguientes casos:

- Trombocitopenia, o
- Cualquier descenso significativo en el recuento plaquetario: 30-50% de los valores basales.
- Empeoramiento de la trombosis inicial durante el tratamiento.
- Trombosis que ocurre durante el tratamiento.
- Coagulación intravascular diseminada.

Estos efectos son probablemente de naturaleza inmuno-alérgica, cuando se trata del primer tratamiento con la droga se los suele reportar principalmente entre el 5° y el 21° día de tratamiento, aunque puede ocurrir mucho antes cuando hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Cuando hay historia de trombocitopenia en conjunto con administración de heparina (tanto estándar o de bajo peso molecular), el tratamiento con **FRAXIPARINE®** puede ser considerado si la administración de heparina es necesaria; en este caso debe hacerse un monitoreo clínico cuidadoso y recuento de plaquetas al menos diariamente. Si aparece trombocitopenia el tratamiento debe suspenderse inmediatamente, ya que se han reportado recurrencias tempranas.
- Cuando ocurre trombocitopenia con la administración de heparina (tanto estándar como de bajo peso molecular), la substitución con otra clase de antitrombóticos debe ser considerada si estuviera disponible. Si no estuviera disponible, la substitución con otra heparina de bajo peso molecular puede ser considerada si la administración de heparina es necesaria. En este caso debe hacerse un monitoreo clínico cuidadoso y recuento de plaquetas al menos diariamente y suspender el tratamiento tan pronto como sea posible si aparece trombocitopenia, ya que se han reportado recurrencias tempranas.

Los tests de agregación plaquetaria *in vitro* son de valor limitado.

PRECAUCIONES:

Se recomienda usar con precaución en los siguientes casos:

- Insuficiencia hepática.
- Hipertensión arterial severa.
- Antecedentes de úlceras digestivas o de cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar.
- De enfermedades vasculares de la coriorretina.
- En el período postoperatorio después de cirugía de cerebro, médula espinal u ojo.

Insuficiencia Renal:

Se conoce que la nadroparina es mayormente excretada por el riñón, lo cual resulta en un aumento a la exposición de nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (Ver **Propiedades farmacocinéticas – En la insuficiencia renal**). Los pacientes con insuficiencia de la función renal tienen mayor riesgo de sangrado y deben ser tratados con precaución.

La decisión sobre si debería ser apropiado reducir la dosis en pacientes con clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min debería basarse en las evaluaciones del médico de los riesgos individuales de sangrado del paciente contra el riesgo de tromboembolismo (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Ancianos:

Se recomienda controlar la función renal antes de iniciar tratamiento.

Hiperkalemia:

Las heparinas pueden suprimir la secreción adrenal de aldosterona causando hiperkalemia, particularmente en pacientes con potasio plasmático elevado o en riesgo de hiperkalemia, tales como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, o que estén tomando drogas que pueden elevar la kalemia (por ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), analgésicos no esteroideos [AINEs]). El riesgo de hiperkalemia parece incrementarse con la duración del tratamiento, pero es usualmente reversible. El potasio plasmático debe ser monitoreado en los pacientes en riesgo.

Anestesia espinal/epidural / punción espinal a nivel lumbar y drogas concomitantes:

El riesgo de hematomas espinales/epidurales es incrementado por la presencia de catéteres epidurales o el uso concomitante de otras drogas que puedan afectar la hemostasia, tales como AINEs, antiagregantes plaquetarios y otros anticoagulantes. El riesgo también parece ser incrementado por punciones lumbares traumáticas o repetidas.

Por lo tanto, la indicación concomitante de bloqueo nervioso central y terapia anticoagulante debe ser decidida luego de un cuidadoso análisis del beneficio/riesgo individual en las siguientes situaciones:

#2

- En pacientes que ya están bajo anticoagulantes, el beneficio del bloqueo nervioso central debe ser cuidadosamente balanceado contra los riesgos.
- En pacientes en quienes se planea cirugía electiva con bloqueo nervioso central, los beneficios del tratamiento anticoagulante deben ser cuidadosamente balanceados contra los riesgos.

En pacientes con punción espinal a nivel lumbar, anestesia espinal o epidural, debe transcurrir un mínimo de 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas o 24 horas a dosis de tratamiento, y la inserción o retirada del catéter o aguja espinal/epidural. Para pacientes con insuficiencia renal deben considerarse intervalos mayores.

Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente en busca de signos de deterioro neurológico, con tratamiento urgente si se encuentra compromiso neurológico.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y drogas antiplaquetarias:

En la profilaxis o el tratamiento de los desórdenes tromboembólicos y en la prevención de trombosis durante la hemodiálisis, el uso concomitante de salicilatos, AINEs o agentes antiplaquetarios no está recomendado ya que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Cuando esta combinación no puede ser evitada, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados en forma clínica y biológica. En caso de angina inestable e infarto de miocardio no Q, nadroparina debe ser combinada con aspirina hasta 325 mg/día.

Necrosis cutánea:

Muy raramente se ha reportado necrosis cutánea. Es precedida por púrpura o placas eritematosas, infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente.

Alergia al látex:

La protección de seguridad de la jeringa prellenada puede contener goma de látex natural seco que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas en individuos sensibles.

Control de la actividad anti-factor Xa:

La mayoría de los estudios clínicos que han demostrado la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), han sido conducidos con dosis adaptadas al peso y sin un control de laboratorio particular, por lo que la utilidad de un control biológico para evaluar la eficacia de un tratamiento con HBPM no ha sido establecida. De todas maneras, el control biológico para determinar la actividad anti-Xa puede ser útil para evaluar el riesgo hemorrágico, en ciertas situaciones clínicas frecuentemente asociadas a un riesgo de sobredosis.

Estas situaciones conciernen esencialmente a las indicaciones curativas de las HBPM, dadas las dosis administradas, cuando existe:

- Insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina estimado 30-60 ml/min).
- Peso extremo (caquexia, obesidad).
- Hemorragia inexplicada.

A la inversa, la vigilancia biológica no se recomienda en el tratamiento profiláctico si el mismo se realiza en la forma recomendada (particularmente en lo que respecta a la duración del tratamiento), ni para la hemodiálisis.

A fin de detectar una posible acumulación luego de administraciones múltiples, se recomienda, según los datos disponibles, tomar la muestra de sangre en el pico máximo de actividad, es decir:

- Alrededor de 4 horas después de la 3ª dosis, cuando la medicación se administra sc. 2 veces al día.
- Alrededor de 4 horas después de la 2ª dosis, cuando la medicación se administra sc. 1 vez al día.

La repetición del dosaje de la actividad anti-Xa para medir heparinemia, por ejemplo cada 2 ó 3 días, será analizada caso por caso, en función de los resultados del dosaje precedente, y una eventual modificación de la dosis de HBPM será considerada.

Para cada HBPM y cada esquema terapéutico la actividad anti-Xa generada es diferente.

A título indicativo, a partir de los datos disponibles, la media observada (DS) a la 4° hora para nadroparina es de:

- Dosis de 83 UI/kg por inyección dos veces al día: $1,01 \pm 0,18$ UI/ml
- Dosis de 166 UI/kg por inyección una vez al día: $1,34 \pm 0,15$ UI/ml

Estos valores fueron observados durante estudios clínicos para los dosajes de actividad anti-Xa efectuados por método cromogénico (amidolítico).

Interacciones medicamentosas:

Asociaciones desaconsejadas:

Aspirina (ácido acetilsalicílico y otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y antiagregantes plaquetarios: Pueden incrementar el riesgo de sangrado. En angina inestable e infarto de miocardio no Q, nadroparina debe asociarse con aspirina en dosis de hasta 325 mg/día.

Asociaciones que son objeto de precaución de empleo:

Anticoagulantes orales, glucocorticoides sistémicos y dextran. Cuando se inicie tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes que reciben nadroparina, la heparina debe continuarse hasta que el RIN se estabilice en el valor deseado.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Los estudios realizados en animales no han puesto en evidencia ningún efecto teratógeno o fetotóxico. Sin embargo, sólo existe limitada información sobre pasaje transplacentario. En consecuencia, el uso de nadroparina durante el embarazo no se recomienda a menos que los beneficios terapéuticos sobrepasen los riesgos.

Lactancia:

Existe limitada información sobre la excreción de **FRAXIPARINE®** en la leche. Por lo tanto el uso de **Fraxiparine®** durante la lactancia no se recomienda.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que se listan abajo están clasificadas por sistema orgánico y frecuencia.

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de las reacciones adversas en términos de frecuencia: Muy comunes $\geq 1/10$, Comunes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, Poco comunes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, Raramente $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, Muy raramente $< 1/10.000$.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

- Muy comunes: Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuentes en pacientes con otros factores de riesgo.
- Raramente: Trombocitopenia (incluyendo trombocitopenia inducida por heparina) (Ver **ADVERTENCIAS**), trombocitosis.
- Muy raramente: Eosinofilia, reversible con la discontinuación.

Trastornos del sistema inmune:

- Muy raramente: Reacciones de hipersensibilidad (incluido angioedema y reacciones cutáneas), reacciones anafilácticas.

Trastornos de la reproducción:

- Muy raramente: Priapismo.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

- Raramente: Rash, urticaria, eritema, prurito.

- Muy raramente: Necrosis cutánea, usualmente ocurre en el sitio de inyección (Ver **PRECAUCIONES**).

Trastornos generales y en el sitio de administración:

- Muy comunes: Pequeños hematomas en el sitio de inyección. En algunos casos se ha observado la aparición de nódulos firmes, que no indican enquistamiento de la heparina. Estos nódulos usualmente desaparecen en unos pocos días.
- Comunes: Reacción en el sitio de inyección.
- Raramente: Calcinosis en el sitio de inyección.

La calcinosis es más frecuente en pacientes con producción anormal de fosfato de calcio, como por ejemplo en casos de insuficiencia renal crónica.

- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones cutáneas.

Trastornos hepatobiliares:

- Comunes: Elevación de transaminasas, usualmente transitoria.

Trastornos metabólicos:

- Muy raramente: Hiperkalemia reversible relacionada a supresión de aldosterona por heparina, particularmente en pacientes en riesgo (Ver **PRECAUCIONES**).

SOBREDOSIFICACIÓN:

Signos y síntomas

La hemorragia es el principal signo clínico de la sobredosis por vía subcutánea o IV. Debe controlarse el recuento plaquetario y otros parámetros de coagulación. El sangrado menor raramente requiere tratamiento específico, y la reducción o retraso de la dosis de nadroparina es usualmente suficiente.

Tratamiento

El uso de sulfato de protamina sólo debe considerarse en los casos más severos. Este neutraliza mayormente el efecto anticoagulante de nadroparina, pero alguna actividad anti-Xa permanecerá.

0,6 ml de sulfato de protamina neutraliza aproximadamente 950 UI anti-Xa de nadroparina. La dosis de protamina a inyectar debe tener en cuenta el intervalo desde la inyección de heparina, de modo de decidir una reducción de la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO:

Se debe inspeccionar visualmente **FRAXIPARINE®** para observar si hay partículas o decoloración antes de su uso. Si se observa cualquier cambio visual, la solución debe ser descartada.

Las jeringas son de único uso, y la parte no usada de cada jeringa debe ser descartada. Las soluciones no deben ser mezcladas con otras preparaciones o aplicarse nuevamente.

Luego de la administración, la protección de la aguja debe deslizarse sobre la aguja expuesta, de modo tal que la aguja quede completamente cubierta. Luego la jeringa puede ser descartada apropiadamente.

Instrucciones para la auto-administración de una jeringa prellenada.

Siempre use **FRAXIPARINE®** exactamente como su médico le indicó. Debe solicitar su consejo si tiene alguna dificultad al inyectar **FRAXIPARINE®**.

- 1- Lávese las manos intensamente con agua y jabón y séquelas con una toalla.
- 2- Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

La inyección debe darse en la zona baja del abdomen (**Figura 1**). Para cada inyección alterne los lados izquierdo y derecho del abdomen.

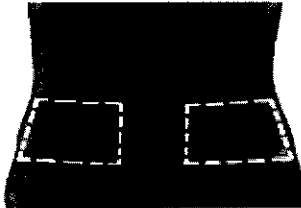


Figura 1

- 3- Limpie el área de inyección con un algodón impregnado en alcohol.
- 4- Retire el protector de la aguja. Desechar el protector de la aguja.

Si el volumen en la jeringa es mayor al que usted necesita, debe remover el exceso antes de la auto-administración.

- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia abajo.
- Presione el émbolo de la jeringa suavemente hacia abajo hasta que la parte inferior de la burbuja se ubique en la línea marcada con el volumen que su médico le indicó.
- Remueva el exceso del líquido que sale de la aguja, por goteo, en un pañuelo de papel y descártelo.
- La jeringa está lista para ser usada.

Nota importante:

- No toque la aguja e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
 - La presencia de una pequeña burbuja de aire en la jeringa es normal. No trate de eliminarla antes de aplicar la inyección.
- 5- Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (**Figura 2**).



Figura 2



- 6- Sostener firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud (formando un ángulo de 90°) dentro del pliegue cutáneo (**Figura 3**).



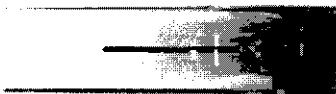
Figura 3

- 7- Inyecte **TODO** el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo.
- 8- Remover la jeringa de la piel (**Figura 4**). El sitio de la inyección no debe ser frotado.



Figura 4

- 9- Luego de la inyección, utilizar la protección de seguridad para evitar heridas con la aguja. Para hacer esto, sostenga la jeringa con una mano tomándola desde la zona de sujeción en el extremo inferior. Esto destraba dicha protección. Deslice la protección hacia arriba por el cuerpo de la jeringa hasta que haga clic y se trabaje por sobre la aguja.



- 10- No descarte la jeringa utilizada en los residuos del hogar. Deseche la jeringa usada como su enfermero o médico le indicaron.

Luego de la administración la protección debe ser deslizada sobre la aguja expuesta, de modo que la aguja sea completamente cubierta. La jeringa puede ser luego descartada apropiadamente.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C y en su envase original hasta el momento de usar. **Este medicamento debe usarse de una vez la dosis prescrita y descartar el sobrante si hubiera.**

PRESENTACIONES:

Envases con 1 y 10 jeringas prellenadas.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
BARRIA DE ARROYO GENERALDA
CO-DIRECCIONA TECNICA
M.P. 15473



**Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.674.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Notre Dame de Bondeville - Francia

Importado y acondicionado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS07-IP106

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAIZ BARRUOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 5473