

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRAXIPARINE 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml soluție injectabilă
FRAXIPARINE 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml soluție injectabilă
FRAXIPARINE 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml soluție injectabilă
FRAXIPARINE 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fraxiparine 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml, soluție injectabilă
0,3 ml soluție injectabilă conțin nadroparină calcică 2850 UI anti-factor Xa.
Fraxiparine 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml, soluție injectabilă
0,4 ml soluție injectabilă conțin nadroparină calcică 3800 UI anti-factor Xa.
Fraxiparine 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml, soluție injectabilă
0,6 ml soluție injectabilă conțin nadroparină calcică 5700 UI anti-factor Xa.
Fraxiparine 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml, soluție injectabilă
0,8 ml soluție injectabilă conțin nadroparină calcică 7600 UI anti-factor Xa.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă limpede până la slab opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie sau până la ușor gălbui închis sau până la ușor maroniu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Profilaxia tulburărilor tromboembolice cum sunt:
 - cele asociate chirurgiei generale sau ortopedice
 - cele asociate pacienților cu risc medical crescut (insuficiență respiratorie și/sau infecții respiratorii și/sau insuficiență cardiacă), spitalizați în unități de terapie intensivă.
- Tratatamentul tulburărilor tromboembolice.
- Prevenția coagulării în timpul hemodializei.
- Tratatamentul anginei pectorale instabile și al infarctului de miocard fără undă Q.

4.2 Doze și mod de administrare

O atenție deosebită trebuie acordată recomandărilor specifice de dozare, pentru fiecare heparină cu greutate moleculară mică, deoarece fiecare producător utilizează sisteme de măsură diferite pentru exprimarea dozelor (unități sau miligrame). Din această cauză, nadroparina nu trebuie înlocuită cu altă heparină cu greutate moleculară mică în timpul tratamentului. În plus, trebuie utilizată cu atenție

formularea corectă de nadroparină (Fraxiparine sau Fraxodi), deoarece aceasta va influența schema terapeutică.

Seringile gradate sunt destinate utilizării atunci când este necesară ajustarea dozei la greutatea corporală.

Nadroparina nu este indicată pentru injectare intramusculară.

Pe parcursul întregului tratament cu nadroparină este necesară monitorizarea numărului de trombocite (vezi pct. 4.4).

Trebuie urmate recomandările specifice cu privire la momentul de dozare al nadroparinei în cazul anesteziei rahidiene/epidurale sau a puncției spinale lombare (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării subcutanate, locul uzual de injectare este peretele abdominal anterolateral, pe partea dreaptă sau pe partea stângă, dar, ca alternativă, injectarea se poate realiza și la nivelul coapsei. Pentru a evita pierderea de soluție în cazul utilizării seringilor preumplute, aerul nu trebuie eliminat din seringă înainte de injectare. Acul trebuie introdus perpendicular într-un pliu cutanat, care trebuie menținut ferm până la terminarea injectării. Locul în care s-a efectuat injectarea nu trebuie masat.

Adulți

PROFILAXIA TULBURĂRILOR TROMBOEMBOLICE

Chirurgie generală

Doza recomandată de nadroparină este 0,3 ml (2850 UI anti-factor Xa) administrată subcutanat cu 2 până la 4 ore înainte de intervenția chirurgicală și, ulterior, o dată pe zi, în zilele următoare. Tratamentul trebuie continuat cel puțin șapte zile și de-a lungul întregii perioade de risc, până la mobilizarea pacientului.

Chirurgie ortopedică

Nadroparina se administrează subcutanat, iar doza se ajustează în funcție de greutate, conform tabelului de mai jos. Această recomandare are la bază o doză de 38 UI anti-factor Xa/kg, doză care va fi crescută apoi cu 50%, din a patra zi postoperator. Doza inițială se administrează cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală și o a doua doză se administrează la 12 ore după intervenția chirurgicală. Ulterior, tratamentul este continuat cu o administrare pe zi, pe parcursul întregii perioade de risc și până la mobilizarea pacientului. Durata minimă de tratament este de 10 zile.

Greutate (kg)	12 ore înainte și după intervenția chirurgicală, apoi o dată pe zi, până în a 3-a zi postoperator		Începând din a 4-a zi postoperator	
	Volumul injectat (ml)	UI anti-factor Xa	Volumul injectat (ml)	UI anti-factor Xa
< 50	0,2	1900	0,3	2850
50-69	0,3	2850	0,4	3800
≥ 70	0,4	3800	0,6	5700

Pacienți cu risc medical crescut, din unitățile de terapie intensivă (insuficiență respiratorie și/sau infecții respiratorii și/sau insuficiență cardiacă)

Nadroparina se administrează subcutanat, o dată pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de greutate, conform tabelului de mai jos. Tratamentul trebuie continuat pe parcursul întregii perioade cu risc tromboembolic.

Greutate (kg)	O dată pe zi	
	Volumul injectat (ml)	UI anti-factor Xa
≤ 70	0,4	3800
> 70	0,6	5700

TRATAMENTUL TULBURĂRILOR TROMBOEMBOLICE

În tratamentul tulburărilor tromboembolice, terapia cu anticoagulante orale trebuie începută cât mai curând posibil, dacă nu există contraindicații. Tratamentul cu nadroparină nu trebuie întrerupt înainte de atingerea valorilor INR (International Normalised Ratio) dorite.

Se recomandă administrarea nadroparinei subcutanat de două ori pe zi (la interval de 12 ore), pentru o perioadă recomandată de timp de 10 zile. Doza trebuie ajustată în funcție de greutate, conform tabelului de mai jos, recomandarea având la bază o doză de 86 UI anti-factor Xa/kg.

Greutate (kg)	Volumul de Fraxiparine administrat subcutanat de două ori pe zi, timp de 10 zile	UI anti-Xa de Fraxiparine administrate subcutanat, de două ori pe zi, timp de 10 zile
< 50	0,4 ml	3800
50-59	0,5 ml	4750
60-69	0,6 ml	5700
70-79	0,7 ml	6650
80-89	0,8 ml	7600
≥ 90	0,9 ml	8550

PREVENȚIA COAGULĂRII ÎN TIMPUL HEMODIALIZEI

În prevenția coagulării în timpul hemodializei, doza de nadroparină trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte, ținându-se cont în același timp și de particularitățile tehnice ale sistemului de dializă.

Uzual, nadroparina se administrează în doză unică, în linia arterială, la începutul fiecărei ședințe.

La pacienții fără risc hemoragic crescut sunt propuse următoarele doze inițiale, raportate la greutate și care, de regulă, sunt suficiente pentru o ședință de dializă cu durata de patru ore:

Greutate (kg)	Volumul de Fraxiparine administrat în linia arterială a circuitului de dializă	UI anti-Xa de Fraxiparine administrat în linia arterială a circuitului de dializă
< 50	0,3 ml	2850
50-69	0,4 ml	3800
≥ 70	0,6 ml	5700

Dozele trebuie reduse la jumătate la pacienții cu risc crescut de hemoragie.

În cazul ședințelor de dializă care durează mai mult de patru ore, în timpul dializei poate fi administrată o doză suplimentară mai mică. Pentru următoarele ședințe de dializă, doza poate fi ajustată, dacă este necesar, în funcție de efectul observat inițial.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție de-a lungul fiecărei ședințe de dializă pentru depistarea semnelor de sângerare sau de tromboză în circuitul de dializă.

TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE INSTABILE ȘI A INFARCTULUI DE MIOCARD FĂRĂ UNDĂ Q

Se recomandă administrarea nadroparinei subcutanat, de două ori pe zi (la interval de 12 ore). Durata uzuală a tratamentului este de șase zile. În studiile clinice efectuate la pacienți cu angină pectorală instabilă și infarct miocardic fără undă Q, nadroparina a fost administrată în asociere cu maxim 325 mg de aspirină pe zi.

Doza inițială se administrează sub formă de bolus intravenos (i.v.), iar dozele ulterioare se administrează subcutanat. Doza trebuie ajustată în funcție de greutate, conform tabelului de mai jos, în care recomandarea are la bază o doză de 86 UI anti-factor Xa/kg.

Greutate (kg)	Bolus i.v. inițial	Administrare subcutanată (la fiecare 12 ore)	UI anti-factor Xa
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3800
50-59	0,5 ml	0,5 ml	4750
60-69	0,6 ml	0,6 ml	5700
70-79	0,7 ml	0,7 ml	6650
80-89	0,8 ml	0,8 ml	7600
90-99	0,9 ml	0,9 ml	8550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9500

Copii și adolescenți

Nadroparina nu este recomandată la copii și adolescenți, din cauza datelor de siguranță și eficacitate insuficiente pentru stabilirea dozelor la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Ajustarea dozelor nu este necesară în cazul persoanelor vârstnice, cu excepția cazurilor în care există insuficiență renală. Se recomandă evaluarea funcției renale înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Profilaxia tulburărilor tromboembolice

Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min).

Insuficiența renală moderată și insuficiența renală severă sunt asociate cu expunerea crescută la nadroparină. Acești pacienți prezintă un risc crescut de tromboembolism și hemoragie.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min și < 50 ml/min), dacă medicul consideră adecvată o reducere a dozei, aceasta trebuie redusă cu 25 până la 33% (vezi pct. 4.4 și 5.2), luându-se în considerare factorii individuali de risc de hemoragie și tromboembolism.

Doza trebuie redusă cu 25 până la 33% la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tratamentul tulburărilor tromboembolice, anginei pectorale instabile și infarctului miocardic fără undă Q

Nu este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min).

Insuficiența renală moderată și insuficiența renală severă sunt asociate cu expunerea crescută la nadroparină. Acești pacienți prezintă un risc crescut de tromboembolism și hemoragie.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min și < 50 ml/min), dacă medicul consideră adecvată o reducere a dozei, aceasta trebuie redusă cu 25 până la 33% (vezi pct. 4.4 și 5.2), luându-se în considerare factorii individuali de risc de hemoragie și tromboembolism.

Nadroparina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Controlul activității anti-factor Xa

În general, nu este necesară monitorizarea de rutină a activității anti-factor Xa. Totuși, monitorizarea activității anti-factor Xa poate fi utilă pentru a controla riscul de sângerare, în mod special la pacienții la care riscul de acumulare sau supradozaj este crescut, cum sunt cei cu insuficiență renală sau greutate sub 40 de kg.

4.3 Contraindicații

Nadroparina este contraindicată în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la nadroparină sau la oricare dintre excipienți;
- antecedente de trombocitopenie determinată de administrarea de nadroparină (vezi pct. 4.4);

- sângerare activă sau risc hemoragic în cadrul unor tulburări ale hemostazei, cu excepția coagulării intravasculare diseminate care nu a fost indusă de heparină;
- leziuni organice cu risc de sângerare (cum este ulcerul peptic activ);
- accident vascular cerebral hemoragic;
- endocardită infecțioasă acută;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) la pacienții tratați pentru tulburări tromboembolice, angină pectorală instabilă și infarct miocardic fără undă Q;
- anestezia loco-regională în intervențiile chirurgicale planificate este contraindicată în cazul în care este administrată în scop terapeutic o heparină cu greutate moleculară mică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reactivitate încrucișată

Reactivitatea încrucișată între heparine nefracționate și heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) este bine documentată. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate întârziată la pacienții care prezintă reactivitate încrucișată între heparine nefracționate și HGMM. Înainte de inițierea terapiei cu HGMM, trebuie făcută o evaluare atentă cu privire la reacțiile anterioare de hipersensibilitate la heparina nefracționată.

Trombocitopenia indusă de heparină

Din cauza riscului posibil de trombocitopenie indusă de heparină, **în timpul tratamentului cu nadroparină, este necesar controlul periodic al numărului de trombocite.**

S-au raportat cazuri rare de trombocitopenie indusă de heparină, ocazional severă; aceasta poate fi asociată (sau nu) cu tromboză arterială sau venoasă. În cazul când trombocitopenia este asociată cu tromboza, tratamentul trebuie întrerupt. Acest diagnostic trebuie avut în vedere în următoarele situații:

- trombocitopenie;
- orice scădere semnificativă a numărului trombocitelor (30-50% din valoarea inițială);
- agravare a trombozei inițiale, în timpul tratamentului;
- tromboză apărută în timpul tratamentului;
- coagulare intravasculară diseminată.

În aceste cazuri, tratamentul cu nadroparină trebuie întrerupt.

Aceste reacții sunt, probabil, de natură imunoalergică, în cazul unui prim tratament fiind raportate mai ales între zilele 5-21 de terapie, dar pot să apară mult mai devreme în caz de antecedente de trombocitopenie indusă de heparină.

Dacă există antecedente de trombocitopenie indusă de heparină (heparină standard sau heparine cu greutate moleculară mică) și administrarea de heparină este necesară, poate fi luat în considerare un tratament cu nadroparină. În acest caz, supravegherea clinică atentă și numărarea trombocitelor trebuie efectuate cel puțin zilnic. Dacă apare trombocitopenie, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

În cazul apariției trombocitopeniei în timpul tratamentului cu heparină (heparină standard sau heparine cu greutate moleculară mică), trebuie luată în considerare substituția cu un medicament antitrombotic din altă clasă. Dacă nu este disponibil alt medicament antitrombotic, dar administrarea de heparină este necesară, poate fi luată în considerare înlocuirea cu o altă heparină cu greutate moleculară mică. În acest caz, numărarea trombocitelor se va efectua cel puțin zilnic, iar tratamentul trebuie întrerupt cât mai curând posibil, deoarece s-au descris cazuri de trombocitopenie, care s-a menținut după înlocuirea heparinei (vezi pct. 4.3).

Testele de agregare plachetară *in vitro* au doar o valoare limitată în diagnosticarea trombocitopeniei induse de heparină.

În următoarele cazuri, din cauza asocierii unui risc crescut de sângerare, administrarea de nadroparină se va efectua cu prudență:

- insuficiență hepatică;
- hipertensiune arterială severă;
- antecedente de ulcer gastro-duodenal sau de alte leziuni organice cu risc de sângerare;
- afecțiuni vasculare corio-retiniene;

- în perioada post-operatorie după intervenții chirurgicale pe creier, coloana vertebrală sau ochi.

Insuficiență renală

Nadroparina este excretată în principal de către rinichi, ceea ce determină o expunere crescută la nadroparină la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență renală prezintă risc crescut de sângerare și trebuie tratați cu precauție.

Decizia de reducere a dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 50 ml/min trebuie luată de către medic, pe baza evaluării riscului de sângerare comparativ cu riscul de tromboembolism, pentru fiecare pacient în parte (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Hiperkaliemie

Heparina poate inhiba secreția de aldosteron, ceea ce determină hiperkaliemie consecutivă. Acest efect apare în special în caz de hiperkaliemie preexistentă sau risc de hiperkaliemie – de exemplu la pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică preexistentă sau la cei tratați cu medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai angiotensinei II, ciclosporină, tacrolimus, trimetoprim).

Riscul de hiperkaliemie pare să crească odată cu creșterea duratei tratamentului. Hiperkaliemia este, în general, reversibilă.

La pacienții cu risc trebuie monitorizată potasemia.

Anestezie epidurală, rahianestezie, puncții lombare și medicamente administrate concomitent

La pacienții supuși anesteziei epidurale sau rahianesteziei, utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică poate fi asociată în cazuri rare cu hematoame, ceea ce poate conduce la paralizie prelungită sau permanentă. Riscul de hematoame spinale/epidurale este mai mare când se utilizează catetere epidurale sau în cazul administrării concomitente a altor medicamente care pot afecta hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene, antiagregantele plachetare sau alte anticoagulante. De asemenea, riscul poate fi crescut când se fac puncții epidurale sau spinale traumatizante sau repetate.

În consecință, în următoarele situații, asocierea anesteziei generale cu tratamentul anticoagulant trebuie decisă după o evaluare atentă, individualizată, a raportului beneficiu/risc:

- la pacienții tratați deja cu un anticoagulant, beneficiile anesteziei generale trebuie evaluate atent, comparativ cu riscurile;
- la pacienții la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale cu anestezie generală, beneficiile tratamentului anticoagulant trebuie evaluate atent, comparativ cu riscurile.

În caz de puncție lombară, rahianestezie sau anestezie epidurală, trebuie să existe un interval de minim 12 ore între momentul administrării nadroparinei în doze profilactice, respectiv 24 ore în cazul administrării dozelor terapeutice și inserția sau retragerea cateterului sau a acului spinal/epidural, luând în considerare caracteristicile produsului și profilul pacientului. Pentru pacienții cu insuficiență renală, trebuie luate în considerare intervale de timp mai mari. Dozele următoare trebuie administrate după un interval de cel puțin patru ore. Reluarea administrării dozelor de nadroparină trebuie amânată până când procedura chirurgicală este finalizată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru observarea precoce a semnelor și simptomelor de afectare neurologică, ca de exemplu durere lombară, deficiențe motorii și senzoriale (amorțeală și slăbiciune la nivelul membrelor inferioare), disfuncție intestinală și/sau a vezicii urinare. În cazul depistării unui deficit neurologic, tratamentul acestuia trebuie început de urgență. Asistentele medicale trebuie să fie instruite în scopul detectării acestor semne și simptome. Pacienții trebuie instruiți să-și informeze imediat medicul dacă observă astfel de manifestări.

În cazul în care se suspectează semne sau simptome de hematoame spinale, trebuie stabilit urgent diagnosticul și inițiat tratamentul, incluzând decompresia măduvei spinării.

Dacă în timpul inserției cateterului apare hemoragie evidentă sau semnificativă, trebuie făcută o evaluare a raportului beneficiu/risc înainte de inițierea/reluarea tratamentului cu heparină.

Salicilați, antiinflamatoare nesteroidiene și antiagregante plachetare

În cazul profilaxiei sau tratamentului tulburărilor tromboembolice și în cazul prevenției coagulării în timpul hemodializei, nu se recomandă administrarea concomitentă a nadroparinei cu acid acetilsalicilic (sau alți salicilați), antiinflamatoare nesteroidiene sau a antiagregante plachetare, deoarece acestea pot crește riscul hemoragic.

Dacă asemenea asocieri nu pot fi evitate, trebuie efectuată o supraveghere clinică și biologică atentă.

În studiile clinice efectuate pentru utilizarea nadroparinei în angina instabilă și în infarctul miocardic fără undă Q, nadroparina a fost administrată în asocieră cu 325 mg acid acetilsalicilic zilnic (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Necroză cutanată

Necroza cutanată a fost raportată foarte rar. Este precedată de purpură sau placarde eritematoase dureroase sau infiltrate, însoțite sau nu de tulburări sistemice. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Creștere a riscului de sângerare

Ca urmare a administrării nadroparinei, poate crește riscul de apariție a hemoragiilor severe la pacienții cu insuficiență renală, vârstnici sau pacienți cu greutate corporală mică. De asemenea, riscul de sângerare poate fi crescut atunci când este prelungită durata tratamentului cu nadroparină sau atunci când nadroparina este administrată concomitent cu alte medicamente care pot crește riscul de sângerare. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Alergie la latex

Teaca protectoare a acului de la seringă preumplută poate conține cauciuc natural uscat, din latex, care poate provoca reacții alergice la persoanele cu hipersensibilitate la latex.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nadroparina trebuie administrată cu prudență la pacienții tratați cu anticoagulante orale, glucocorticoizi sistemici și dextrans. Dacă se inițiază un tratament cu anticoagulante orale la pacienții tratați cu nadroparină, administrarea de heparină va fi continuată până când INR (International Normalisation Ratio) este stabilizat la valoarea dorită.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a nadroparinei cu acid acetilsalicilic (sau alți salicilați), antiinflamatoare nesteroidiene sau a antiagregante plachetare, deoarece acestea pot crește riscul hemoragic (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate pentru utilizarea nadroparinei în angina instabilă și în infarctul miocardic fără undă Q, nadroparina a fost administrată în asocieră cu 325 mg acid acetilsalicilic zilnic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Heparina poate inhiba secreția de aldosteron, ceea ce determină hiperkaliemie consecutivă. Acest efect apare în special în caz de hiperkaliemie preexistentă sau risc de hiperkaliemie – de exemplu, în cazul administrării concomitente cu medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu inhibitori ai enzimei de conversie, antiinflamatoare nesteroidiene, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai angiotensinei II, ciclosporină, tacrolimus, trimetoprim).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există studii clinice cu privire la efectul nadroparinei asupra fertilității.

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene sau fetotoxice. În orice caz, informațiile clinice privind traversarea placentei sunt limitate.

Utilizarea nadroparinei în timpul sarcinii nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile terapeutice maternel depășesc riscurile potențiale la făt.

Alăptarea

Datele privind excreția nadroparinei în laptele matern sunt limitate. În consecință, utilizarea nadroparinei în timpul alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în continuare, pe baza convenției MedDRA privind frecvența și clasificarea pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: manifestări hemoragice cu diferite localizări (incluzând cazuri de hematoame spinale), mai frecvent la pacienții cu alți factori de risc asociați (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Rare: trombocitopenie (incluzând trombocitopenia indusă de heparină) (vezi pct. 4.4), trombocitoză

Foarte rare: eozinofilie, reversibilă după întreruperea tratamentului

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții generalizate de hipersensibilitate (incluzând angioedem și reacții cutanate), reacții anafilactoide

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: durere de cap, migrenă.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: hiperkaliemie reversibilă, determinată de inhibarea secreției aldosteronului de către heparină, îndeosebi la pacienții cu factori de risc asociați (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, de obicei tranzitorie

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare: priapism

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupție cutanată tranzitorie, urticarie, eritem, prurit

Foarte rare: necroză cutanată, de regulă la nivelul locului de administrare (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: hematoame mici la nivelul locului de administrare

În unele cazuri, poate fi observată formarea unor noduli de consistență fermă, care nu semnifică acumularea locală a heparinei. Acești noduli dispar, de regulă, după câteva zile.

Frecvente: reacții la nivelul locului de administrare

Rare: calcinoză la nivelul locului de administrare. Calcinoza apare mai frecvent la pacienții cu concentrații plasmatiche mari de fosfat calcic, de exemplu în cazul unei insuficiențe renale cronice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Hemoragia este semnul clinic major al supradozajului cu nadroparină administrată subcutanat sau intravenos. În astfel de cazuri, trebuie efectuată număratoarea trombocitelor și evaluarea altor parametri ai coagulării. Sângerarea minoră necesită rareori tratament specific; de regulă, este suficientă micșorarea dozelor de nadroparină sau creșterea intervalului dintre administrări.

Utilizarea de sulfat de protamină trebuie luată în considerare numai în cazurile grave. Acesta neutralizează în mare măsură efectul anticoagulant al nadroparinei, dar o parte din activitatea anti-factor Xa persistă. 0,6 ml sulfat de protamină neutralizează aproximativ 950 UI anti-factor Xa. La stabilirea dozei de protamină care trebuie administrată se va ține seama de timpul scurs de la administrarea heparinei; în funcție de aceasta, poate fi necesară micșorarea dozelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, heparine, codul ATC: B01AB06

Nadroparina este o heparină cu greutate moleculară mică, obținută prin depolimerizarea heparinei standard. Este un glicozaminoglican cu o masă moleculară medie de aproximativ 4300 daltoni.

Nadroparina are o mare afinitate de legare de proteinele plasmatice anti-trombină III (AT III). Această legare în proporție mare determină o inhibare mai rapidă a factorului Xa, care contribuie la potențialul antitrombotic mare al nadroparinei.

Alte mecanisme care contribuie la activitatea antitrombotică a nadroparinei includ stimularea inhibitorului căii factorului tisular TFPI, activarea fibrinolizei prin eliberarea directă a activatorului plasminogenului tisular din celulele endoteliale și modificarea parametrilor hemo-reologici (scădere a vâscozității sanguine și creștere a fluidității membranare pentru trombocite și granulocite).

Raportul dintre activitatea anti-factor Xa și activitatea anti-factor IIa este mare. Efectul antitrombotic este imediat și prelungit.

În comparație cu heparina nefracționată, nadroparina are un efect mai mic asupra agregării și funcției trombocitare, având doar un efect ușor asupra hemostazei primare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic a fost determinat prin măsurarea activității plasmatice anti-factor Xa. Activitatea anti-factor Xa maximă (C_{max}) este atinsă după aproximativ 3-5 ore (T_{max}) de la administrarea subcutanată.

Biodisponibilitatea este aproape completă (aproximativ 88%).

După administrarea i.v., activitatea anti-factor Xa maximă este atinsă după mai puțin de 10 minute, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică în condițiile administrării subcutanate este de aproximativ 3,5 ore. În orice caz, activitatea anti-factor Xa este detectabilă pentru cel puțin 18 ore după administrarea a 1900 UI anti-factor Xa.

Vârșnici

În general, funcția renală scade cu vârsta, astfel încât eliminarea este mai redusă la această grupă specială de pacienți (vezi pct. 5.2). Posibilitatea unei insuficiențe renale la acest grup de vârstă trebuie luată în considerare, iar dozele se vor ajusta adecvat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Într-un studiu clinic care a investigat farmacocinetica nadroparinei administrată intravenos la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală, a fost evidențiată o corelație între clearance-ul nadroparinei și clearance-ul creatininei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 36 și 43 ml/min), atât ASC medie, cât și timpul de înjumătățire plasmatică erau crescute cu 52%, respectiv 39%, comparativ cu voluntarii sănătoși. La acești pacienți, clearance-ul plasmatic mediu al nadroparinei a scăzut la 63% din valoarea normală. În studiu a fost observată o mare variabilitate inter-individuală. La persoanele cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei între 10 și 20 ml/min), atât ASC medie, cât și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut cu 95%, respectiv 112%, comparativ cu voluntarii sănătoși. Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență renală severă a scăzut la 50%, față de cel observat la pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei între 3 și 6 ml/min), hemodializați, atât ASC medie, cât și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut cu 62% și, respectiv 65%, comparativ cu voluntarii sănătoși. Clearance-ul plasmatic la pacienții hemodializați, cu insuficiență renală severă, a scăzut la 67% față de cel observat la pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție de hidroxid de calciu pentru ajustarea pH-ului

Acid clorhidric diluat pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A nu se congela. A nu se păstra în frigider (administrarea dozelor reci poate fi dureroasă).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fraxiparine 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml, soluție injectabilă:

Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă, a câte 0,3 ml soluție injectabilă

Fraxiparine 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml, soluție injectabilă:

Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă, a câte 0,4 ml soluție injectabilă

Fraxiparine 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml, soluție injectabilă:

Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă, a câte 0,6 ml soluție injectabilă
Fraxiparine 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml, soluție injectabilă:
Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă, a câte 0,8 ml soluție injectabilă

Fiecare seringă este ambalată în blister individual.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vezi pct. 4.2.

Soluția injectabilă trebuie inspectată vizual pentru observarea oricăror particule sau a modificărilor de culoare ale soluției. Dacă este observată orice modificare, soluția trebuie aruncată.

Seringile în care este furnizată soluția injectabilă de Fraxiparine sunt de unică folosință; acestea și orice rest de soluție rămas trebuie aruncate, în conformitate cu reglementările locale.

Soluțiile nu trebuie amestecate cu alte medicamente sau reutilizate.

După administrare, acul expus trebuie acoperit complet cu manșonul de siguranță. Seringa poate fi apoi aruncată, în conformitate cu reglementările locale.

7. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fraxiparine 2850 UI anti-factor Xa/0,3 ml, soluție injectabilă:
2518/2010/01

Fraxiparine 3800 UI anti-factor Xa/0,4 ml, soluție injectabilă:
2519/2010/01

Fraxiparine 5700 UI anti-factor Xa/0,6 ml, soluție injectabilă:
2520/2010/01

Fraxiparine 7600 UI anti-factor Xa/0,8 ml, soluție injectabilă:
2521/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizațiilor: Aprilie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.