

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FRAXIPARINA 2.850 U.I. antiXa/0,3 ml soluzione iniettabile

FRAXIPARINA 3.800 U.I. antiXa/0,4 ml soluzione iniettabile

FRAXIPARINA 5.700 U.I. antiXa/0,6 ml soluzione iniettabile

FRAXIPARINA 7.600 U.I. antiXa/0,8 ml soluzione iniettabile

FRAXIPARINA 9.500 U.I. antiXa/1 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 siringa preriempita contiene ml:	0,3	0,4	0,6	0,8	1
<u>Principio attivo</u>					
nadroparina calcica U.I. antiXa	2.850	3.800	5.700	7.600	9.500

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e per emodialisi.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, incolore o leggermente gialla o leggermente marrone o leggermente scura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica.
- Trattamento delle trombosi venose profonde.
- Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi.
- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si deve porre particolare attenzione alle istruzioni per il dosaggio, specifiche per differenti marchi di eparina a basso peso molecolare, in quanto per ciascuna eparina a basso peso molecolare vengono usati sistemi di misura differenti per esprimere le dosi (Unità o mg).

Pertanto nadroparina non deve essere usata in modo intercambiabile con altre eparine a basso peso molecolare nel corso del trattamento.

Profilassi delle trombosi venose profonde

Somministrazione per via sottocutanea

In chirurgia generale:

Un'iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (2.850 U.I. antiXa) 2-4 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni; in tutti i casi si deve continuare la profilassi per tutto il periodo a rischio e almeno fino alla ripresa della deambulazione del paziente.

In chirurgia ortopedica:

La posologia, che consiste in un'unica iniezione sottocutanea quotidiana, deve essere adattata in funzione del peso del paziente, secondo la tabella sottostante.

Un'iniezione preoperatoria di 38 U.I. antiXa/kg 12 ore prima dell'intervento, una postoperatoria 12 ore dopo la fine dell'intervento, quindi un'iniezione quotidiana fino al 3° giorno postoperatorio incluso; 57 U.I. antiXa/kg/die a partire dal 4° giorno postoperatorio.

La durata del trattamento è di almeno 10 giorni; in tutti i casi si deve continuare la profilassi per tutto il periodo a rischio e almeno fino alla ripresa della deambulazione del paziente.

A titolo di esempio e in funzione del peso del paziente le posologie da somministrare sono le seguenti:

Chirurgia ortopedica				
Peso corporeo	12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso		Dal 4° giorno postoperatorio in avanti	
	Volume da iniettare	UI antiXa	Volume da iniettare	UI antiXa
< 50 kg	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850
50 - 69 kg	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800
≥ 70 kg	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700

0,1 ml di nadroparina contengono 950 U.I. antiXa

Trattamento delle trombosi venose profonde

Somministrazione per via sottocutanea

Un'iniezione ogni 12 ore per 10 giorni alla dose di circa 92,7 U.I. antiXa/kg.

A titolo di esempio e in funzione del peso del paziente le posologie da somministrare sono le seguenti:

Trattamento delle trombosi venose profonde		
Un'iniezione due volte al giorno per 10 giorni		
Peso corporeo (kg)	Volume per iniezione	UI antiXa
< 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

Se non ci sono controindicazioni, iniziare appena possibile una terapia orale anticoagulante.

Non si deve interrompere il trattamento con nadroparina prima di aver raggiunto l'INR (International Normalised Ratio) richiesto.

La conta piastrinica deve essere monitorata durante tutto il corso del trattamento con nadroparina (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi

Somministrazione per via intravascolare

Nella prevenzione della coagulazione in corso di circolazione extracorporea durante emodialisi.

In quei pazienti che non presentano rischio emorragico e per una seduta di una durata inferiore o uguale a 4 ore, praticare all'inizio della seduta un'iniezione, nell'accesso arterioso, di una dose unica, valutata in funzione del peso del paziente, dell'ordine di 64,6 U.I. antiXa/kg.

A titolo di esempio e in funzione del peso del paziente:

Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi		
Peso corporeo	Volume di nadroparina per seduta	UI antiXa
< 50 kg	0,3 ml	2850
50-69 kg	0,4 ml	3800

≥ 70 kg	0,6 ml	5700
---------	--------	------

Se necessario la dose sarà adattata caso per caso in funzione del paziente e delle condizioni tecniche di dialisi.

Per i soggetti che presentano un aumentato rischio emorragico le sedute di dialisi potranno essere effettuate utilizzando una dose ridotta della metà.

Per sedute di una durata superiore a 4 ore è possibile somministrare un'ulteriore dose ridotta.

Per le sedute di dialisi successive, se necessario, la dose può essere adattata in base all'effetto osservato inizialmente.

I pazienti devono essere attentamente monitorati nel corso della seduta di dialisi per l'eventuale comparsa di segni di emorragia o di coagulazione nel circuito dialitico.

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q

Somministrazione per via sottocutanea

Nadroparina deve essere somministrata, per via sottocutanea, due volte al giorno (ogni 12 ore). La durata del trattamento è generalmente di 6 giorni. In studi clinici in pazienti con angina instabile e infarto miocardico non-Q, la nadroparina è stata somministrata in associazione ad acido acetilsalicilico ad una dose massima di 325 mg al giorno.

La dose iniziale deve essere somministrata in bolo endovenoso di 86 U.I. antiXa/kg, seguito da iniezioni sottocutanee di 86 U.I. antiXa/kg.

La dose deve essere stabilita in base al peso del paziente.

A titolo di esempio ed in funzione del peso del paziente, le posologie da somministrare sono le seguenti:

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q			
Peso corporeo (kg)	Volume da iniettare		
	Bolo iniziale endovenoso	Iniezioni sottocutanee (ogni 12 ore)	U.I. antiXa corrispondenti
< 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

Popolazione pediatrica

La nadroparina non è raccomandata nei bambini ed adolescenti in quanto non esistono dati sufficienti di sicurezza ed efficacia per stabilire il dosaggio nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nell'anziano, a meno che la funzionalità renale non sia ridotta. Si raccomanda di verificare la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento (vedere di seguito Insufficienza renale e paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Insufficienza renale

Profilassi delle trombosi venose profonde

Non è richiesta una riduzione della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina

maggiore o uguale a 50 ml/min). Un'insufficienza renale sia moderata che grave è associata ad un'aumentata esposizione alla nadroparina. Questi pazienti presentano un maggior rischio di tromboembolismo ed emorragia. Laddove il medico giudichi appropriata una riduzione del dosaggio, tenuto conto dei fattori individuali di rischio emorragico e tromboembolico, nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina maggiore o uguale a 30 ml/min e minore di 50 ml/min) la dose deve essere ridotta in misura variabile dal 25% al 33% (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

La dose deve essere ridotta dal 25% al 33% nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina minore di 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Trattamento delle trombosi venose profonde, dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q

Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min) che ricevono nadroparina per il trattamento di tali condizioni, non è necessaria una riduzione della dose.

Un'insufficienza renale sia moderata che grave è associata ad un'aumentata esposizione alla nadroparina. Questi pazienti presentano un maggior rischio di tromboembolismo ed emorragia.

Laddove il medico giudichi appropriata una riduzione del dosaggio, tenuto conto dei fattori individuali di rischio emorragico e tromboembolico, in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina maggiore o uguale a 30 ml/min e minore di 50 ml/min) la dose deve essere ridotta in misura variabile dal 25% al 33% (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Nadroparina è controindicata in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica.

Modo di somministrazione

Nadroparina non va somministrata per via intramuscolare.

La somministrazione di nadroparina nel periodo di tempo prossimo ad una anestesia spinale/epidurale o ad una iniezione lombare spinale deve seguire specifiche raccomandazioni (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Tecnica di iniezione sottocutanea

Quando nadroparina è somministrata per via sottocutanea, l'iniezione deve essere praticata nella cintura addominale anterolaterale o posterolaterale, alternando il lato destro ed il sinistro. La coscia può essere un sito alternativo.

Per evitare perdite di soluzione nell'utilizzo di siringhe preriempite, non si deve espellere la bolla d'aria dalla siringa prima di eseguire l'iniezione.

L'ago deve essere introdotto interamente, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore.

La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Al termine dell'iniezione non strofinare la cute, ma operare una modica pressione sulla sede.

In caso di posologia adattata al peso del paziente si aggiusta il volume da somministrare portando il pistone sulla tacca desiderata tenendo la siringa in posizione verticale.

4.3 Controindicazioni

Nadroparina è controindicata nei casi di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- anamnesi positiva per trombocitopenia con nadroparina (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
- sanguinamento attivo o aumentato rischio emorragico legati a disturbi dell'emostasi, ad eccezione della coagulazione intravascolare disseminata non indotta da eparina
- lesioni organiche a rischio di sanguinamento (ulcera peptica in fase attiva, retinopatie, sindrome emorragica)
- incidenti cerebrovascolari emorragici
- endocardite infettiva acuta
- insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina <30 ml/min) in pazienti che ricevono trattamento per trombosi venosa profonda, angina instabile e infarto del miocardio non-Q
- nefropatie e pancreopatie gravi, ipertensione arteriosa grave, traumi cranioencefalici gravi nel periodo postoperatorio
- Il flacone multidose contiene alcool benzilico e quindi non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai tre anni
- l'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina a basso peso molecolare per uso terapeutico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trombocitopenia indotta da eparina

A causa della possibilità di trombocitopenia indotta da eparina, la conta piastrinica deve essere monitorata durante tutto il corso del trattamento con nadroparina.

Sono stati riportati rari casi di trombocitopenia, occasionalmente grave, che può essere associata a trombosi arteriosa o venosa. Si deve prendere in considerazione tale diagnosi nelle seguenti situazioni:

- trombocitopenia
- qualsiasi riduzione significativa del livello delle piastrine (30-50% in confronto al valore basale)
- peggioramento della trombosi iniziale, in corso di terapia
- trombosi che si presenta durante il trattamento
- coagulazione intravascolare disseminata.

In questi casi il trattamento con nadroparina deve essere interrotto.

Tali effetti sono probabilmente di natura immuno-allergica e, nel caso di un primo trattamento, sono stati riportati principalmente tra il 5° ed il 21° giorno di terapia, ma possono comparire anche molto più precocemente in caso di anamnesi positiva per trombocitopenia indotta da eparina.

In caso di anamnesi positiva per trombocitopenia comparsa con il trattamento con eparina (sia standard che a basso peso molecolare), si può prendere in considerazione, se necessario, il trattamento con nadroparina. In tali casi, un attento monitoraggio clinico e la verifica della conta piastrinica devono essere effettuati almeno una volta al giorno. Se compare trombocitopenia, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Quando la trombocitopenia compare con l'uso di eparina (standard o a basso peso molecolare), deve essere presa in considerazione la sostituzione con un anti-trombotico di una classe differente.

Se ciò non fosse possibile, ma comunque fosse necessaria la somministrazione di eparina, si può prendere in considerazione la sostituzione con un'altra eparina a basso peso molecolare. In tali casi, il monitoraggio della conta piastrinica deve essere effettuato almeno giornalmente ed il trattamento deve essere sospeso non appena possibile, in quanto sono stati descritti casi di trombocitopenia iniziale che continuava dopo la sostituzione (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Test di aggregazione piastrinica *in vitro* sono solo di limitato valore nella diagnosi di trombocitopenia indotta

da eparina.

Nadroparina deve essere somministrata con cautela nelle situazioni seguenti, che possono essere associate ad un aumento del rischio di emorragia:

- insufficienza epatica
- ipertensione arteriosa grave
- storia clinica di ulcera peptica o di altre lesioni organiche a rischio di sanguinamento
- malattie vascolari della corioretina
- durante il periodo post-operatorio a seguito di chirurgia cerebrale, del midollo spinale o dell'occhio e nei traumi cranici

Insufficienza renale

È noto che nadroparina è principalmente escreta attraverso i reni, il che dà luogo ad una maggiore esposizione alla nadroparina per i pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche – Insufficienza renale). I pazienti con funzionalità renale compromessa presentano un maggior rischio di sanguinamento e devono essere trattati con cautela.

L'eventuale riduzione del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min e 50 ml/min, deve essere basata sulla valutazione clinica, da parte del medico, del rischio individuale di sanguinamento rispetto al rischio di tromboembolismo (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Anziani

Si raccomanda di verificare la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Iperkaliemia

L'eparina può sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente iperkaliemia, particolarmente in quei pazienti con livelli elevati di potassio plasmatico, o a rischio di aumento dei livelli di potassio plasmatico, come i pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica pre-esistente o che assumono farmaci che possono causare iperkaliemia (per esempio inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE- inibitori), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)).

Sembra che il rischio di iperkaliemia aumenti in relazione alla durata della terapia, ma in genere esso è reversibile.

Nei pazienti a rischio si deve monitorare il potassio plasmatico.

Anestesia spinale/epidurale, puntura lombare e farmaci concomitanti

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o epidurale l'uso di eparina a basso peso molecolare può essere raramente associato ad ematomi, che possono portare ad una paralisi degli arti inferiori prolungata o permanente.

Il rischio di ematomi spinali/epidurali è aumentato dall'uso di cateteri epidurali a permanenza o dall'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare l'emostasi, come gli antiinfiammatori non-steroidi (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o altri anticoagulanti. Il rischio risulta inoltre aumentato da traumi o da punture epidurali o lombari ripetute.

Pertanto, il ricorso concomitante ad un blocco neuroassiale e ad una terapia anti-coagulante deve essere deciso dopo aver stabilito con attenzione il bilancio rischio/beneficio individuale nelle situazioni seguenti:

- nei pazienti già trattati con anti-coagulanti, i benefici di un blocco neuroassiale devono essere attentamente valutati in confronto ai rischi;
- nei pazienti in cui si prevede di ricorrere a chirurgia elettiva con blocco neuroassiale, i benefici della terapia anticoagulante devono essere attentamente valutati in confronto ai rischi.

Nel caso di pazienti sottoposti a puntura spinale lombare, anestesia spinale o anestesia epidurale devono intercorrere 12 ore tra l'iniezione di nadroparina a dosi profilattiche e l'inserimento o la rimozione del catetere o dell'ago spinale/epidurale ed almeno 24 ore nel caso di iniezione di nadroparina a dosi di trattamento tenendo conto delle caratteristiche del prodotto e del profilo del paziente.

Per i pazienti con insufficienza renale si devono prendere in considerazione intervalli di tempo maggiori. La dose successiva non va somministrata fino a quando non siano trascorse almeno 4 ore.

La risomministrazione di nadroparina deve essere ritardata fino a quando la procedura chirurgica è stata completata.

I pazienti devono essere frequentemente controllati per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche, come dolore lombare, deficit sensoriali e motori degli arti inferiori (intorpidimento e debolezza), disfunzione intestinale e/o vescicale. Se si nota una compromissione neurologica, è necessario un trattamento d'urgenza. Gli operatori sanitari devono essere preparati ad individuare tali segni e sintomi. I pazienti devono essere avvisati di informare immediatamente un medico o un operatore sanitario se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.

Nel caso si sospettino segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, si deve fare con urgenza una diagnosi ed intervenire con il trattamento che includa la decompressione del midollo spinale.

Se durante il posizionamento del catetere epidurale si è verificato un sanguinamento significativo o evidente, prima di iniziare/riprendere la terapia con eparina è necessario effettuare una accurata valutazione del rapporto di beneficio/rischio.

Necrosi cutanea

Necrosi cutanea è stata riportata molto raramente. Essa è preceduta da porpora o placche eritematose infiltrate o dolenti, con o senza sintomi generali. In tali casi, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Allergia al lattice

Il cappuccio di protezione dell'ago della siringa preriempita può contenere gomma al lattice naturale che può provocare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nadroparina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che ricevono agenti anti-coagulanti orali, (gluco-) corticosteroidi sistemici e destrani. Quando si inizia la terapia anti-coagulante orale nei pazienti che ricevono nadroparina, il trattamento con nadroparina deve essere continuato fino a che l'International Normalised Ratio (INR) si sia stabilizzato sul valore richiesto.

Salicilati, antiinfiammatori non-steroidi e farmaci anti-aggreganti piastrinici

Nella profilassi o nel trattamento di disturbi tromboembolici venosi e nella prevenzione della coagulazione durante l'emodialisi, l'uso concomitante di aspirina, di altri salicilati, di FANS e di agenti antiaggreganti piastrinici non è raccomandato, in quanto tali farmaci possono aumentare il rischio di emorragia. Quando tali combinazioni non possono essere evitate, si raccomanda di monitorare attentamente i parametri clinici e biologici.

Negli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q, nadroparina è stata somministrata in associazione ad aspirina fino ad una dose massima di 325 mg al giorno di acido acetilsalicilico (vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Associazioni sconsigliate

- Acido acetilsalicilico ed altri salicilati (per via generale)
Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati).

Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico.

In caso di trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q, nadroparina deve essere somministrata in associazione ad acido acetilsalicilico ad una dose massima di 325 mg/die (vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

- FANS (per via generale)
Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antiinfiammatori non steroidei).
Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.
- Ticlopidina: aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina).
È sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina: l'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.
- Altri antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc.): aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:

- Anticoagulanti orali
Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina.
Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali:
 - rinforzare la sorveglianza clinica e biologica (tempo di Quick espresso in INR).
 - per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina. A causa del tempo di latenza necessario affinché l'anticoagulante orale sia pienamente efficace, si deve continuare il trattamento con eparina fino a quando l'INR si sia stabilizzato nel range terapeutico (compreso tra 2 e 3).
- Glucocorticoidi (via generale)
Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni.
L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.
- Destrano (via parenterale)
Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).
Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.
- In caso di somministrazione contemporanea di acido ascorbico, antistaminici, digitale, penicilline e.v., tetracicline o fenotiazine si può avere una inibizione dell'attività del farmaco.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Gli studi nell'animale non hanno evidenziato alcuna attività teratogena o fetotossica. Tuttavia, esistono solo dati clinici limitati riguardanti il passaggio di nadroparina attraverso la placenta nelle donne in gravidanza. Pertanto l'uso di nadroparina in gravidanza non è consigliato, a meno che i benefici terapeutici superino i possibili rischi.

Allattamento

Le informazioni sull'escrezione di nadroparina nel latte materno sono limitate. Le attuali conoscenze indicano che, per effetto delle dimensioni molecolari delle eparine a basso peso molecolare e dell'inattivazione gastrointestinale, il passaggio nel latte materno e l'assorbimento per via orale da parte del lattante è trascurabile. Tuttavia, come precauzione, alle madri che allattano e che ricevono nadroparina deve essere consigliato di non allattare.

Fertilità

Non esistono studi clinici sull'effetto di nadroparina sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistema, organo, classe e frequenza.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$, non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raro da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$, molto raro $< 1/10000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	manifestazioni emorragiche in vari siti (inclusi casi di ematoma spinale), più frequenti in pazienti con altri fattori di rischio (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
	Raro	trombocitopenia (inclusa quella indotta da eparina) (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego), trombocitosi
	Molto raro	eosinofilia, reversibile in seguito ad interruzione del trattamento
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	reazioni di ipersensibilità (compreso angioedema e reazioni cutanee), reazione anafilattoide
Patologie del sistema nervoso	non nota	Cefalea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	iperkaliemia reversibile correlata alla soppressione, indotta da eparina, della secrezione di aldosterone, in particolare nei pazienti a rischio (vedere 4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego).
Patologie epatobiliari	Comune	aumento delle transaminasi, in genere transitorio
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	priapismo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	rash, orticaria, eritema, prurito
	Molto raro	necrosi cutanea, normalmente al sito d'iniezione preceduta da porpora o placche eritematose infiltrate o dolenti, con o senza sintomi generali (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	ematoma nel sito dell'iniezione
	Comune	reazione nel punto di iniezione
	Raro	calcinosi nel punto di iniezione ¹

* In alcuni casi si può notare la comparsa di noduli fissi che non sono indice di un incistamento di eparina. Generalmente questi noduli scompaiono dopo alcuni giorni.

¹La calcinosi è più frequente nei pazienti con produzione anormale di fosfato di calcio, così come in alcuni casi di insufficienza renale cronica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

La manifestazione clinica più evidente del sovradosaggio, sia per via sottocutanea che endovenosa, è l'emorragia. In tal caso deve essere effettuata una conta piastrinica e devono essere misurati gli altri parametri di coagulazione.

I sanguinamenti minori raramente richiedono una terapia specifica e generalmente è sufficiente ridurre o ritardare le dosi successive di nadroparina.

Trattamento

Soltanto nei casi gravi si deve prendere in considerazione l'uso della protamina solfato, che neutralizza in gran parte l'effetto anticoagulante della nadroparina, anche se rimane parte dell'attività antiXa.

0,6 ml di protamina solfato neutralizzano circa 950 U.I. antiXa di nadroparina. Per la quantità di protamina da iniettare si deve tenere conto del tempo trascorso dall'iniezione di eparina ed eventualmente effettuare una riduzione della dose di protamina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici - derivati dell'eparina

Codice ATC: B01AB06

Meccanismo d'azione

La nadroparina è una eparina a basso peso molecolare ottenuta per depolimerizzazione dell'eparina standard. È un glicosaminoglicano con un peso molecolare medio di circa 4300 dalton.

La nadroparina mostra una elevata affinità di legame con la proteina plasmatica anti-trombina III (ATIII). Tale legame porta ad una accelerazione dell'inibizione del fattore Xa, che contribuisce all'elevato potenziale anti-trombotico di nadroparina.

Altri meccanismi che contribuiscono all'attività anti-trombotica di nadroparina includono la stimolazione dell'inibitore del fattore tissutale TFP1, l'attivazione della fibrinolisi attraverso il rilascio diretto dell'attivatore del plasminogeno tissutale dalle cellule endoteliali, e la modifica dei parametri emorragici (diminuzione della viscosità del sangue ed aumento della fluidità delle membrane delle piastrine e dei granulociti).

Effetti farmacodinamici

Nadroparina ha un elevato rapporto attività antiXa/anti-IIa. Questo risulta in un'attività antitrombotica rapida e prolungata nel tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di nadroparina sono state determinate sulla base della sua attività biologica, ovvero valutando l'attività anti-fattore Xa.

Assorbimento

Il picco dell'attività antiXa (C_{max}) è raggiunto dopo circa 3-5 ore (t_{max}) dalla somministrazione per via

sottocutanea.

La biodisponibilità è quasi completa (circa 88%).

Dopo iniezione e.v., il livello del picco plasmatico antiXa è raggiunto entro meno di 10 minuti, e l'emivita è di circa 2 ore.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione, dopo iniezione sottocutanea, è di circa 3,5 ore.

Tuttavia l'attività antiXa è rilevabile per almeno 18 ore dopo una iniezione di 1900 UI antiXa.

Popolazioni speciali

Anziani

La funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età così che l'eliminazione è più lenta nell'anziano (vedere di seguito paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche: insufficienza renale). Si deve considerare la possibilità della presenza di insufficienza renale in questo gruppo di età e il dosaggio deve essere modificato di conseguenza (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Insufficienza renale

In uno studio clinico sulla farmacocinetica di nadroparina somministrata per via endovenosa in pazienti con vari gradi di insufficienza renale, è stata trovata una correlazione tra la clearance della nadroparina e la clearance della creatinina. In confronto con volontari sani, la AUC media e l'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza renale di grado moderato (clearance della creatinina 36-43 ml/min) erano aumentate del 52 e del 39%, rispettivamente.

In questi pazienti la clearance plasmatica media della nadroparina era diminuita del 63%, rispetto al normale. Nello studio è stata osservata un'ampia variabilità inter-individuale. Nei soggetti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina 10-20 ml/min) sia l'AUC media che l'emivita erano incrementate del 95% e 112% rispettivamente in confronto ai volontari sani. La clearance plasmatica nei pazienti con insufficienza renale grave era ridotta del 50% rispetto a quella osservata in pazienti con funzionalità renale normale.

Dati di studi precedentemente condotti indicano che un lieve accumulo di nadroparina può verificarsi in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina uguale o maggiore 30 ml/min ed inferiore a 60 ml/min), nei pazienti che ricevono nadroparina per il trattamento di disturbi tromboembolici, angina instabile ed infarto miocardico non-Q per i quali può essere presa in considerazione una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina da 3 a 6 ml/min) sottoposti ad emodialisi, sia l'AUC media che l'emivita erano aumentate del 62 e del 65%, rispettivamente, in confronto ai volontari sani. La clearance plasmatica nei pazienti in emodialisi affetti da insufficienza renale grave era ridotta del 67% rispetto a quella osservata nei pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrossido soluzione o acido cloridrico diluito, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non miscelare con altre preparazioni.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

FRAXIPARINA 2.850 U.I. antiXa/0,3 ml soluzione iniettabile: 6 siringhe preriempite in vetro incolore Tipo I

FRAXIPARINA 3.800 U.I. antiXa/0,4 ml soluzione iniettabile: 6 siringhe preriempite graduate in vetro incolore Tipo I

FRAXIPARINA 5.700 U.I. antiXa/0,6 ml soluzione iniettabile: 10 siringhe preriempite graduate in vetro incolore Tipo I

FRAXIPARINA 7.600 U.I. antiXa/0,8 ml soluzione iniettabile: 10 siringhe preriempite graduate in vetro incolore Tipo I

FRAXIPARINA 9.500 U.I. antiXa /1 ml soluzione iniettabile: 10 siringhe preriempite graduate in vetro incolore Tipo I

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione: vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

La soluzione iniettabile di nadroparina deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso per verificare la presenza di materiale particolato o di cambiamento di colore. Se si nota visivamente qualsiasi cambiamento, la soluzione deve essere eliminata.

Le siringhe sono da utilizzare una sola volta e deve essere eliminato qualsiasi contenuto non utilizzato di ciascuna siringa. Le soluzioni non devono essere mescolate con altre preparazioni o ri-somministrate.

UTILIZZO DEL DISPOSITIVO DI SICUREZZA

Dopo l'iniezione, predisporre il dispositivo di sicurezza della siringa di FRAXIPARINA.

Con una mano tenere il manicotto della siringa, con l'altra mano tirare energicamente l'anello della siringa per sbloccare il manicotto e spingerlo fino al clic di blocco. L'ago utilizzato è adesso interamente protetto.

Non congelare. Non conservare in frigorifero poiché iniezioni fredde possono essere dolorose.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 026736064- "2.850 U.I. antiXa/0,3 ml soluzione iniettabile" 6 siringhe preriempite 0,3 ml

AIC 026736076- "3.800 U.I. antiXa/0,4 ml soluzione iniettabile" 6 siringhe preriempite 0,4 ml

AIC 026736088- “5.700 U.I. antiXa/0,6 ml soluzione iniettabile” 10 siringhe preriempite 0,6 ml
AIC 026736090- “7.600 U.I. antiXa/0,8 ml soluzione iniettabile” 10 siringhe preriempite 0,8 ml
AIC 026736102- “9.500 U.I. antiXa/1 ml soluzione iniettabile” 10 siringhe preriempite 1 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 1 febbraio 1993 / Rinnovo: Febbraio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco