

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fraxiparine 1 900 IU (anti-Xa)/0,2 ml, injekčný roztok
Fraxiparine 2 850 IU (anti-Xa)/0,3 ml, injekčný roztok
Fraxiparine 3 800 IU (anti-Xa)/0,4 ml, injekčný roztok
Fraxiparine 5 700 IU (anti-Xa)/0,6 ml, injekčný roztok
Fraxiparine 7 600 IU (anti-Xa)/0,8 ml, injekčný roztok
Fraxiparine 9 500 IU (anti-Xa)/1 ml, injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vápenatá soľ nadroparínu 1 900 IU anti-Xa (Ph.Eur.) v 0,2 ml injekčného roztoku.
Vápenatá soľ nadroparínu 2 850 IU anti-Xa (Ph.Eur.) v 0,3 ml injekčného roztoku.
Vápenatá soľ nadroparínu 3 800 IU anti-Xa (Ph.Eur.) v 0,4 ml injekčného roztoku.
Vápenatá soľ nadroparínu 5 700 IU anti-Xa (Ph.Eur.) v 0,6 ml injekčného roztoku.
Vápenatá soľ nadroparínu 7 600 IU anti-Xa (Ph.Eur.) v 0,8 ml injekčného roztoku.
Vápenatá soľ nadroparínu 9 500 IU anti-Xa (Ph. Eur.) v 1 ml injekčného roztoku.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Fraxiparine sa dodáva ako injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s bezpečnostným systémom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fraxiparine je indikovaný dospelým v nasledujúcich prípadoch:

- Prevencia tromboembolickej choroby:
 - najmä vo všeobecnej chirurgii alebo ortopédii
 - u vysokorizikových pacientov s internými ochoreniami (pri respiračnom zlyhaní a/alebo respiračnej infekcii a/alebo kardiálnom zlyhaní), ako aj hospitalizovaných na jednotke intenzívnej starostlivosti
- Liečba tromboembolickej choroby
- Prevencia zrážania krvi počas hemodialýzy
- Liečba nestabilnej angíny pectoris a non-Q infarktu myokardu

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať osobitným pokynom na dávkovanie každého nízkomolekulárneho heparínu, pretože na vyjadrenie dávok sa používajú rôzne merné jednotky (medzinárodné jednotky alebo mg). Z toho dôvodu sa počas liečby nadroparín nesmie meniť za iné nízkomolekulárne heparíny. Okrem toho je potrebné venovať pozornosť používaniu správnej liekovej formy nadroparínu s normálnou alebo dvojnásobnou silou, čo ovplyvňuje režim dávkovania.

Kalibrované striekačky sú určené na použitie vtedy, keď je potrebná úprava dávky podľa telesnej hmotnosti.

Nadroparín nie je určený na intramuskulárne podávanie.

Počas liečby nadroparínom je potrebné sledovať počet trombocytov (pozri časť 4.4).

Je potrebné dodržiavať špecifické odporúčania týkajúce sa času podania dávky nadroparínu v súvislosti so spinálnou/epidurálnou anestéziou alebo spinálnou lumbálnou punkciou (pozri časť 4.4).

Technika podávania subkutánnej injekcie:

Subkutánna injekcia sa obvyčajne podáva do pravej alebo ľavej strany brušnej steny, ale ako alternatívne miesto sa môže použiť stehno. Kvôli prevencii strát roztoku pri použití naplnených striekačiek sa pred podaním injekcie nemá odstreknúť vzduchová bublina. Ihla sa zavádza kolmo do vytvorenej kožnej riasy, ktorá sa šetrne, ale pevne drží prstami až do ukončenia podávania injekcie. Miesto podania injekcie sa nesmie trieť.

Populácie pacientov

- **Dospelí**

PREVENCIA TROMBOEMBOLICKEJ CHOROBY

- *Všeobecná chirurgia*

Odporučená dávka nadroparínu je 0,3 ml (2 850 anti-Xa IU). Podáva sa subkutánne 2 - 4 hodiny pred operáciou a potom raz denne počas nasledujúcich dní. V liečbe je potrebné pokračovať najmenej sedem dní a počas celého rizikového obdobia, najmenej do prepustenia pacienta do ambulantnej starostlivosti.

- *Ortopédia*

Nadroparín sa podáva subkutánne, pričom jeho dávka sa upravuje podľa telesnej hmotnosti (pozri nasledujúcu tabuľku). Cieľová dávka je 38 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa zvyšuje o 50 % na štvrtý pooperačný deň. Úvodná dávka sa podáva 12 hodín pred operáciou a druhá dávka sa podáva 12 hodín po skončení operácie. V liečbe sa potom pokračuje raz denne počas celého rizikového obdobia, najmenej do prepustenia pacienta do ambulantnej starostlivosti. Najkratšia dĺžka liečby je 10 dní.

Telesná hmotnosť (kg)	12 hodín pred operáciou a 12 hodín po operácii, potom raz denne do 3. pooperačného dňa		Od 4. operačného dňa	
	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU
< 50	0,2	1 900	0,3	2 850
50 - 69	0,3	2 850	0,4	3 800
≥ 70	0,4	3 800	0,6	5 700

- *Vysoko rizikovní pacienti s internými ochoreniami, ktorí sú v intenzívnej starostlivosti (s respiračným zlyhaním a/alebo respiračnou infekciou a/alebo kardiálnym zlyhaním)*

Nadroparín sa podáva subkutánne raz denne. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti (pozri nasledujúcu tabuľku). V liečbe je potrebné pokračovať počas celého obdobia trvania rizika tromboembolizmu.

Telesná hmotnosť (kg)	Jedenkrát denne	
	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU

≤ 70	0,4	3 800
> 70	0,6	5 700

LIEČBA TROMBOEMBOLICKEJ CHOROBY

V liečbe tromboembolickej choroby sa musí čím skôr začať s podávaním perorálnych antikoagulancií za predpokladu, že ich podávanie nie je kontraindikované. Liečba nadroparínom sa nesmie ukončiť skôr, ako sa dosiahne cieľová hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).

Nadroparín sa odporúča podávať subkutánne dvakrát denne (každých 12 hodín) obvyčajne počas 10 dní. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta (pozri nasledujúcu tabuľku) tak, aby bola cieľová dávka 86 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti.

Telesná hmotnosť (kg)	Dvakrát denne obvyčajne počas 10 dní	
	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU
< 50	0,4	3 800
50 - 59	0,5	4 750
60 - 69	0,6	5 700
70 - 79	0,7	6 650
80 - 89	0,8	7 600
≥ 90	0,9	8 550

PREVENCIA ZRÁŽANIA KRVI POČAS HEMODIALÝZY

Pri prevencii zrážania krvi počas hemodialýzy sa dávka nadroparínu musí stanoviť individuálne pre každého pacienta a podľa technických podmienok hemodialýzy.

Nadroparín sa obvyčajne podáva v jednej dávke do arteriálnej linky na začiatku každého cyklu.

U pacientov bez zvýšeného rizika krvácania sa odporúčajú nasledujúce úvodné dávky podľa telesnej hmotnosti, ktoré sú obvyčajne dostatočné na 4-hodinový cyklus:

Telesná hmotnosť (kg)	Podáva sa do arteriálnej linky na začiatku dialýzy	
	Objem injekcie (ml)	Anti-Xa IU
< 50	0,3	2 850
50 - 69	0,4	3 800
≥ 70	0,6	5 700

U pacientov s vyšším rizikom krvácania sa dávky znížia o polovicu.

Pri cykloch trvajúcich viac ako štyri hodiny je možné počas dialýzy podať ešte ďalšiu menšiu dávku nadroparínu. Počas nasledujúcich cyklov sa dávky nadroparínu podľa potreby upravujú na základe pozorovaného účinku.

Počas každého dialyzačného cyklu je potrebné pacientov pozorne sledovať z hľadiska prejavov krvácania alebo vzniku zrazenín v dialyzačnom okruhu.

LIEČBA NESTABILNEJ ANGÍNY PEKTORIS A NON-Q INFARKTU MYOKARDU

Nadroparín sa odporúča podávať subkutánne dvakrát denne (každých 12 hodín). Zvyčajná dĺžka liečby je šesť dní. V klinických štúdiách zahŕňajúcich pacientov s nestabilnou angínou pectoris a non-Q infarktom myokardu sa nadroparín podával v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou v dávke do 325 mg denne.

Úvodná dávka sa podáva formou bolusovej intravenózne (i.v.) injekcie a následné dávky sa podávajú formou subkutánnej injekcie. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta (pozri nasledujúcu tabuľku) tak, aby bola cieľová dávka 86 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti.

Telesná hmotnosť (kg)	Úvodná intravenózna bolusová dávka	Subkutánna injekcia (každých 12 hodín)	Anti-Xa IU
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3 800
50 - 59	0,5 ml	0,5 ml	4 750
60 - 69	0,6 ml	0,6 ml	5 700
70 - 79	0,7 ml	0,7 ml	6 650
80 - 89	0,8 ml	0,8 ml	7 600
90 - 99	0,9 ml	0,9 ml	8 550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9 500

- **Deti a dospievajúci**

Nadroparín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vzhľadom na nedostatok údajov o jeho bezpečnosti a účinnosti u pacientov mladších ako 18 rokov.

- **Starší pacienti**

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania za predpokladu, že majú normálnu funkciu obličiek. Pred začiatkom liečby sa u týchto pacientov odporúča vyšetriť funkcie obličiek (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie a časť 5.2).

- **Porucha funkcie obličiek**

Prevenia tromboembolickej choroby

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min) nie je potrebné znížiť dávku nadroparínu.

Stredne závažná a závažná porucha funkcie obličiek je spojená so zvýšenou expozíciou nadroparínu. Títo pacienti sú vystavení zvýšenému riziku tromboembolizmu a krvácania.

Ak ošetrojúci lekár považuje za vhodné znížiť dávku, pri zohľadnení individuálnych rizikových faktorov pre krvácanie a tromboembolizmus, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) je potrebné znížiť dávku nadroparínu o 25 až 33 % (pozri časť 4.4 a 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je potrebné znížiť dávku nadroparínu o 25 až 33 % (pozri časť 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min) nie je potrebné znížiť dávku nadroparínu.

Stredne závažná a závažná porucha funkcie obličiek je spojená so zvýšenou expozíciou nadroparínu. Títo pacienti sú vystavení zvýšenému riziku tromboembolizmu a krvácania.

Ak ošetrojúci lekár považuje za vhodné znížiť dávku, pri zohľadnení individuálnych rizikových faktorov pre krvácanie a tromboembolizmus, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) je potrebné znížiť dávku nadroparínu o 25 až 33 % (pozri časť 4.4 a 5.2).

Nadroparín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2).

- **Porucha funkcie pečene**

U pacientov s poruchami funkcie pečene neboli uskutočnené žiadne štúdie.

4.3 Kontraindikácie

Nadroparín je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivenosť na nadroparín, heparín alebo jeho deriváty, vrátane iných nízkomolekulárnych heparínov, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- anamnéza trombocytopenie počas liečby nadroparínom (pozri časť 4.4)
- aktívne krvácanie alebo vyššie riziko krvácania v súvislosti s koagulačnými poruchami s výnimkou diseminovanej intravaskulárnej koagulácie nevyvolanej heparínom
- orgánová lézia s rizikom krvácania (napr. aktívny peptický vred)
- hemoragická cievna mozgová príhoda
- akútna infekčná endokarditída
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) u pacientov liečených nadroparínom kvôli tromboembolickej chorobe, nestabilnej angíne pectoris alebo non-Q infarktu myokardu
- lokoregionálna anestézia pri elektívnych operačných zákrokoch je kontraindikovaná v prípade terapeutického podávania LMWH (nízkomolekulárneho heparínu).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Trombocytopenia vyvolaná heparínom

Vzhľadom na možnosť vzniku trombocytopenie vyvolanej heparínom je **počas trvania liečby nadroparínom potrebné sledovať počet trombocytov.**

Opísali sa zriedkavé prípady trombocytopenie, ktoré boli ojedinele závažného charakteru, čo môže súvisieť s arteriálnou alebo venóznou trombózou. Možnosť tejto diagnózy je potrebné zvážiť v nasledujúcich situáciách:

- trombocytopenia
- každý významný pokles počtu trombocytov (30 - 50 % oproti východiskovej hodnote)
- zhoršenie stupňa iniciálnej trombózy počas liečby
- vznik trombózy počas liečby
- diseminovaná intravaskulárna koagulácia

V týchto prípadoch je potrebné ukončiť liečbu nadroparínom.

Tieto účinky sú pravdepodobne imunoalergického charakteru a pri prvej liečebnej kúre sa najčastejšie vyskytujú medzi 5. a 21. dňom liečby, avšak môžu sa vyskytnúť aj skôr, najmä u pacientov s anamnézou trombocytopenie vyvolanej heparínom.

U pacientov s anamnézou trombocytopénie počas liečby heparínom (štandardným alebo nízkomolekulárnym) ak je to potrebné, mala by sa liečba nadroparínom zväziť. V tomto prípade je potrebné pacientov pozorne klinicky sledovať a vyšetrovať počet trombocytov aspoň každý deň. Ak sa objaví trombocytopénia, liečbu nadroparínom je potrebné okamžite ukončiť.

Keď počas liečby heparínom (štandardným alebo nízkomolekulárnym) vznikne trombocytopénia, je potrebné zväziť použitie iného antitrombotika. V prípade jeho nedostupnosti je možné zväziť použitie iného nízkomolekulárneho heparínu, ak je podanie heparínu nevyhnutné. V týchto prípadoch je nutné vyšetrovať počet trombocytov aspoň každý deň a liečbu je potrebné čím skôr ukončiť, pretože sa opísali prípady pretrvávania úvodnej trombocytopénie aj po zmene nízkomolekulárneho heparínu (pozri časť 4.3).

Vyšetrenia agregácie trombocytov *in vitro* majú len obmedzený význam v diagnostike trombocytopénie vyvolanej heparínom.

V nasledujúcich situáciách je pri podávaní nadroparínu potrebná opatrnosť, pretože môžu byť sprevádzané vyšším rizikom krvácania:

- zlyhanie pečene
- závažná arteriálna hypertenzia
- anamnéza vredovej choroby alebo iných orgánových lézií, ktoré majú sklon ku krvácaniu
- chorioretinálne cievne poruchy
- v období po operáciách mozgu, miechy alebo oka.

Porucha funkcie obličiek

Je známe, že nadroparín sa vylučuje hlavne obličkami, čo má za následok zvýšenú expozíciu nadroparínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti: Porucha funkcie obličiek“). Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení zvýšenému riziku krvácania a majú byť liečení opatrne.

Rozhodnutie o tom, či je vhodné znížiť dávku u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 50 ml/min sa má zakladať na lekárovom posúdení rizika krvácania oproti riziku tromboembolizmu u individuálneho pacienta (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Pred začatím liečby sa odporúča vyšetriť funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Hyperkaliémia

Heparín môže potlačiť tvorbu aldosterónu v kôre nadobličiek, čo môže viesť k hyperkaliémii, najmä u pacientov s vyššími hladinami draslíka alebo so sklonom k vyšším hladinám draslíka, ako sú napr. pacienti s diabetes mellitus, chronickým zlyhaním obličiek, preexistujúcou metabolickou acidózou, resp. pacienti užívajúci lieky, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu (napr. inhibítory konvertujúce angiotenzín (ACE), nesteroidné antiflogistiká (NSAID)).

Zdá sa, že riziko hyperkaliémie sa zvyšuje s dĺžkou liečby, avšak hyperkaliémia je obyčajne reverzibilná.

U rizikových pacientov je potrebné sledovať hladiny draslíka.

Spinálna/epidurálna anestézia/spinálna lumbálna punkcia a súčasne užívané lieky

Riziko vzniku spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa zvyšuje pri použití epidurálnych katétrov alebo pri súčasnom užívaní liekov, ktoré môžu ovplyvniť hemostázu, ako sú NSAID, antiagregačné látky alebo iné antikoagulanty. Zdá sa, že vyššie riziko existuje pri úrazoch miechy alebo pri opakovaných epidurálnych alebo spinálnych punkciách.

Z toho dôvodu je potrebné rozhodnúť o súčasnej neuraxiálnej blokáde a antikoagulačnej liečbe na základe starostlivého a individuálneho posúdenia pomeru medzi rizikom a prínosom v nasledujúcich situáciách:

- u pacientov liečených antikoagulanciami je potrebné starostlivo zvážiť pomer medzi rizikom a prínosom neuraxiálnej blokády.
- u pacientov, ktorí sa majú podrobiť elektívnemu operačnému zákroku s použitím neuraxiálnej blokády je potrebné starostlivo zvážiť pomer medzi rizikom a prínosom antikoagulačnej liečby.

U pacientov po lumbálnej punkcii, spinálnej anestézii alebo epidurálnej anestézii je potrebné zachovať dostatočný časový interval medzi podaním injekcie nadroparínu v profylaktických dávkach a zavedením alebo vybratím spinálneho alebo epidurálneho katétra, resp. ihly, pri zohľadnení charakteristík lieku a profilu pacienta. Opätovné podanie nadroparínu sa má odložiť až do skončenia operačného zákroku. Následná dávka sa nemá podať skôr, ako po uplynutí minimálne štyroch hodín.

Pacientov je potrebné často vyšetrovať z hľadiska príznakov a známk neurologického poškodenia, akými sú bolesť chrbta, senzorické a motorické poruchy (necitlivosť a slabosť dolných končatín), dysfunkcia čriev a/alebo močového mechúra. Po zistení neurologického poškodenia je potrebná neodkladná liečba. Zdravotné sestry majú byť vyškolené na rozpoznávanie takýchto známk a príznakov. Pacientov treba poučiť, aby o výskyte akýchkoľvek z uvedených príznakov ihneď informovali svojho lekára.

Pri podozrení na známky alebo príznaky spinálneho hematómu sa musí urýchlene stanoviť diagnóza a začať liečba zahŕňajúca dekompresiu miechy.

Ak počas zavádzania katétra došlo k závažnému alebo zjavnému krvácaniu, pred začatím/obnovením liečby heparínom sa má vykonať starostlivé posúdenie prínosu a rizika.

Nekróza kože

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená nekróza kože. Jej vzniku predchádza purpura alebo zapálené alebo bolestivé erytematózne škvrny s celkovými prejavmi alebo bez nich. V takýchto prípadoch sa musí liečba okamžite ukončiť.

Alergia na latex

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky môže obsahovať vysušenú prírodnú latexovú gumu, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u jedincov citlivých na latex.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nadroparín sa musí opatrne podávať pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanciá, systémové (gluko-) kortikosteroidy a dextrány. Keď sa u pacientov užívajúcich nadroparín začína liečba perorálnymi antikoagulanciami, v liečbe nadroparínom je potrebné pokračovať dovtedy, kým sa nedosiahne cieľová hodnota INR.

Pri profylaxii alebo liečbe venóznej tromboembolickej choroby a pri prevencii zrážania krvi počas dialýzy sa neodporúča súčasné podávanie kyseliny acetylsalicylovej, iných salicylátov, nesteroidných antiflogistík a antiagregancií, pretože môže byť spojené s vyšším rizikom krvácania. Ak nie je možné sa vyhnúť uvedeným kombináciám, pacientov je potrebné pozorne sledovať a robiť príslušné laboratorné vyšetrenia. V klinických štúdiách zahŕňajúcich pacientov s nestabilnou angínou pectoris a non-Q infarktomyokardu sa nadroparín podával v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou v dávke max. 325 mg denne (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

V klinických štúdiách sa neskúmal účinok nadroparínu na plodnosť.

Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa nezistili žiadne teratogénne ani fetotoxické účinky. Avšak k dispozícii sú len obmedzené klinické údaje týkajúce sa prestupu nadroparínu cez placentu u gravidných žien. Z toho dôvodu sa použitie nadroparínu počas gravidity odporúča len vtedy, ak prínos liečby je vyšší ako možné riziká liečby.

Dojčenie

K dispozícii sú len obmedzené informácie o vylučovaní nadroparínu do materského mlieka. Z toho dôvodu sa použitie nadroparínu počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o účinkoch nadroparínu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V ďalšom texte sa uvádzajú nežiaduce účinky podľa postihnutia jednotlivých systémov a podľa výskytu.

Výskyt nežiaducich účinkov sa uvádza nasledovne: veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$, neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: Prejavy krvácania na rôznych miestach (vrátane prípadov spinálneho hematómu), častejšie u pacientov s prítomnosťou iných rizikových faktorov (pozri časť 4.3 a 4.4).

Zriedkavé: Trombocytopenia (vrátane trombocytopenie vyvolanej heparínom) (pozri časť 4.4), trombocytóza.

Veľmi zriedkavé: Eozinofília, reverzibilná po ukončení liečby.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Reakcie z precitlivenosti (vrátane angioedému a kožných reakcií), anafylaktoidná reakcia.

Poruchy nervového systému

Neznáme: Bolesť hlavy, migréna

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: Reverzibilná hyperkaliémia v dôsledku útlmu tvorby aldosterónu indukovaná heparínom najmä u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: Zvýšenie transamináz, obyčajne prechodné.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi zriedkavé: Priapizmus.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: Vyrážka, urtikária, erytém, pruritus.

Veľmi zriedkavé: Nekróza kože, zvyčajne sa vyskytuje v mieste vpichu (pozri časť 4.4).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Malý hematóm v mieste vpichu.

V niektorých prípadoch sa môžu objaviť tuhé uzlíky, ktoré nie sú prejavom tvorby cýst okolo heparínu. Tieto uzlíky obyčajne vymiznú po niekoľkých dňoch.

Časté: Reakcia v mieste vpichu.

Zriedkavé: Kalcinóza v mieste vpichu.

Kalcinóza je častejšia u pacientov, u ktorých je abnormálna produkcia fosforečnanu vápenatého, ako napríklad v niektorých prípadoch chronického zlyhania obličiek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a známky

Hlavným klinickým prejavom podania nadmernej subkutánnej alebo intravenózne dávky je krvácanie. V tomto prípade je potrebné vyšetriť počet trombocytov a iné koagulačné parametre. Menšie krvácanie si len zriedka vyžaduje špecifickú liečbu a obyčajne stačí znížiť alebo odložiť nasledujúcu dávku nadroparínu.

Liečba

Len v závažných prípadoch je potrebné zvážiť použitie protamín sulfátu. Protamín z väčšej miery zruší antikoagulačný účinok nadroparínu, hoci určitá anti-Xa aktivita bude aj naďalej pretrvávajúť. Protamín sulfát v dávke 0,6 ml neutralizuje približne 950 IU anti-Xa nadroparínu. Pri určovaní dávky protamín sulfátu je potrebné zvážiť čas od podania heparínu, pričom môže byť vhodné znížiť dávku protamínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulans, antitrombotikum, ATC kód: B01AB06.

Mechanizmus účinku

Nadroparín je heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorý sa získava depolymerizáciou štandardného heparínu. Je to glykosaminoglykán s priemernou molekulovou hmotnosťou približne 4 300 daltonov.

Nadroparín sa s vysokou afinitou viaže na plazmatickú bielkovinu, anti-trombín III (ATIII). Po jeho naviazaní dochádza k urýchleniu inhibície faktora Xa, čo prispieva k vysokej antitrombotickej účinnosti nadroparínu.

Medzi ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k antitrombotickej aktivite nadroparínu, patrí stimulácia inhibítora vnútornej dráhy (TFP1), aktivácia fibrinolýzy prostredníctvom priameho uvoľnenia aktivátora tkanivového plazminogénu z endotelových buniek a zmena reologických parametrov krvi (zníženie viskozity krvi a zlepšenie tekutosti membrán granulocytov a trombocytov).

Farmakodynamické účinky

Nadroparín má vysoký pomer aktivity anti-Xa voči aktivite anti-IIa. Má okamžitý aj dlhodobý antitrombotický účinok.

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev.č.: 2023/04192-TR, 2023/04195-TR, 2023/04198-TR, 2023/04191-TR, 2023/04190-TR, 2023/04189-TR

V porovnaní so štandardným heparínom, nadroparín má menší vplyv na funkciu a agregáciu trombocytov a len minimálne ovplyvňuje primárnu hemostázu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti nadroparínu sa hodnotia na základe biologickej aktivity, t.j. meranie aktivity anti-Xa.

Absorpcia

Maximálna aktivita anti-Xa (C_{max}) sa dosiahne približne o 3 - 5 hodín (T_{max}) po subkutánnom podaní. Biologická dostupnosť je takmer úplná (približne 88 %).

Po intravenózne iniekcii sa dosiahne maximálna plazmatická hladina anti-Xa v priebehu 10 minút, pričom hodnota polčasu je približne 2 hodiny.

Distribúcia

Žiadne údaje.

Biotransformácia

Žiadne údaje.

Eliminácia

Polčas eliminácie po subkutánnom podaní je približne 3,5 hodiny. Avšak aktivita anti-Xa pretrváva najmenej 18 hodín po iniekcii nadroparínu v dávke 1 900 anti-Xa IU.

Osobitné populácie pacientov

Starší pacienti

Funkcia obličiek sa obyčajne zhoršuje s vekom, a preto je eliminácia pomalšia u starších pacientov (pozri časť 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti: Porucha funkcie obličiek“). V tejto vekovej skupine je potrebné zvážiť možnosť poruchy funkcie obličiek a podľa toho je nutné upraviť dávkovanie nadroparínu (pozri časť 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdií skúmajúcej farmakokinetiku nadroparínu podávaného intravenózne u pacientov s rozličným stupňom poruchy funkcie obličiek sa zistila súvislosť medzi klírensom nadroparínu a klírensom kreatinínu. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 36 - 43 ml/min) sa zistilo zvýšenie priemernej hodnoty AUC o 52 % aj polčasu o 39 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U týchto pacientov sa priemerná hodnota plazmatického klírensu nadroparínu znížila na 63 % normálnej hodnoty. V štúdií bola pozorovaná významná interindividuálna variabilita. U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10 - 20 ml/min) sa zistilo zvýšenie priemernej hodnoty AUC o 95 % aj polčasu o 112 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa hodnota plazmatického klírensu znížila na 50 % hodnoty pozorovanej u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 3 - 6 ml/min) na hemodialýze sa zistilo zvýšenie hodnoty AUC o 62 % aj polčasu o 65 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na hemodialýze sa hodnota plazmatického klírensu znížila na 67 % hodnoty pozorovanej u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2 a 4.4).

Klinické štúdie

Žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, mutagénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Zriedená kyselina chlorovodíková alebo roztok hydroxidu vápenatého na úpravu pH (5 - 7,5), voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Nemiešajte s inými látkami.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú v mrazničke. Neuchovávajú v chladničke, pretože studené injekcie môžu byť bolestivé.

Uchovávajú pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčný roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s bezpečnostným systémom: priehľadný plastický kryt.

Balenie s obsahom dvoch alebo desiatich naplnených striekačiek:

Objem striekačiek	Typ striekačky	Vápenatá soľ nadroparínu (IU anti-Xa)	Počet v balení
0,2 ml	bez stupnice	1 900	2, 10
0,3 ml	bez stupnice	2 850	2, 10
0,4 ml	bez stupnice	3 800	2, 10
0,6 ml	so stupnicou	5 700	2, 10
0,8 ml	so stupnicou	7 600	2, 10
1,0 ml	so stupnicou	9 500	2, 10

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pozri časť 4.2.

Pred použitím sa injekčný roztok s obsahom nadroparínu musí zrakom skontrolovať, či neobsahuje žiadne mechanické nečistoty, resp. či nedošlo k zmene jeho sfarbenia. Pri spozorovaní zmeny sa injekčný roztok nesmie podať a musí sa zlikvidovať.

Po podaní sa kryt ihly musí posunúť smerom k ihle tak, aby ihlu úplne zakryl. Striekačka môže byť potom zlikvidovaná vhodným spôsobom.

Striekačky sú určené len na jednorazové použitie, pričom nepoužitý roztok v striekačke sa musí zlikvidovať. Roztoky sa nesmú miešať s inými prípravkami, ani sa nesmú podávať opakovane.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fraxiparine 1 900 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 16/0124/19-S
Fraxiparine 2 850 IU (anti-Xa)/0,3 ml: 16/0125/19-S
Fraxiparine 3 800 IU (anti-Xa)/0,4 ml: 16/0126/19-S
Fraxiparine 5 700 IU (anti-Xa)/0,6 ml: 16/0127/19-S
Fraxiparine 7 600 IU (anti-Xa)/0,8 ml: 16/0128/19-S
Fraxiparine 9 500 IU (anti-Xa)/1 ml: 16/0281/90-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1990
Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. augusta 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023