

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FRAXIPARINE 9 500 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nadroparinum calcicum 9 500 IU anti-Xa v 1 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Injekční stříkačka obsahující čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo nažloutlý nebo nahnědlý nebo slabě tmavě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Profylaxe tromboembolické choroby v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie a všeobecné chirurgie.
- Profylaxe tromboembolické choroby u vysoce rizikových pacientů (např. respirační selhání a/nebo respirační infekce a/nebo srdeční selhání) upoutaných na lůžko pro akutní onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče.
- Léčba tromboembolické choroby.
- Prevence krevního srážení během hemodialýzy.
- Léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Profylaxe tromboembolické choroby:

- všeobecná chirurgie: 0,3 ml FRAXIPARINE (2 850 IU anti-Xa) subkutánně 1x za den po dobu nejméně 7 dnů, první dávka 2 - 4 hod před operací. V každém případě je třeba pokračovat v podávání nadroparinu během celého rizikového období, přinejmenším do propuštění pacienta do ambulantní péče.
- ortopedie: podává se subkutánně v dávkách uvedených v tabulce níže (údaje v tabulce vycházejí z cílové dávky 38 anti-Xa IU/kg tělesné hmotnosti, 4. den po operaci je dávka zvýšena o 50 %), první dávka 12 hodin před výkonem a další 12 hodin po výkonu podle tělesné hmotnosti, pokračování léčby po dobu nejméně 10 dnů, v každém případě je třeba pokračovat v podávání nadroparinu během celého rizikového období, přinejmenším do propuštění pacienta do ambulantní péče.

Ortopedie	Dávka přípravku FRAXIPARINE aplikovaná 1x denně subkutánně
------------------	--

tělesná hmotnost (kg)	12 hodin před a po operaci a poté jednou denně až do 3. dne po operaci	od 4. dne dále
< 50	0,2 ml (1 900 IU anti-Xa)	0,3 ml (2 850 IU anti-Xa)
50-69	0,3 ml (2 850 IU anti-Xa)	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)
≥ 70	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)

Profylaxe tromboembolické choroby u vysoce rizikových pacientů (např.: respirační selhání a/nebo respirační infekce a/nebo srdeční selhání) upoutaných na lůžko pro akutní onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče:

Nadroparin se podává subkutánně jednou denně. Dávka se má upravit podle tělesné hmotnosti, viz. tabulka níže. Léčba by měla pokračovat po celou dobu trvání rizika tromboembolismu.

Tělesná hmotnost (kg)	Jednou denně	
	Objem injekce (ml)	IU anti-Xa
≤70	0,4	3 800
>70	0,6	5 700

U starších pacientů může být vhodné snížit dávku na 0,3 ml (2 850 IU anti-Xa).

Léčba tromboembolické choroby:

Při léčbě tromboembolické choroby by měla být perorální antikoagulační terapie zahájena co nejdříve, pokud se neobjeví kontraindikace. Léčba přípravkem FRAXIPARINE by neměla skončit dříve, než se prokáže, že perorální antikoagulační terapie je dostatečně účinná (na základě vyšetření INR).

Přípravek FRAXIPARINE by měl být podáván subkutánně dvakrát denně (po 12 hodinách), obvykle po dobu 10 dnů. Dávka se stanovuje podle tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce níže (údaje v tabulce vychází z cílové dávky 86 anti-Xa IU/kg).

Léčba tromboembolické choroby	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku FRAXIPARINE aplikovaná 2x denně subkutánně
< 50	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)
50-59	0,5 ml (4 750 IU anti-Xa)
60-69	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)
70-79	0,7 ml (6 650 IU anti-Xa)
80-89	0,8 ml (7 600 IU anti-Xa)
≥ 90	0,9 ml (8 550 IU anti-Xa)

Pozornost by měla být věnována skutečnosti, že rostoucí dávkování nízkomolekulárního heparinu v závislosti na tělesné hmotnosti nelze vztáhnout na pacienty vážící více než 100 kg a méně než 40 kg, u kterých nízkomolekulární heparin nemusí působit či se u nich mohou vyskytnout projevy hemoragie. Tito pacienti musí být pečlivě klinicky sledováni.

Prevence krevního srážení během hemodialýzy:

Optimální dávka je individuální pro každého pacienta a závisí na technických podmínkách dialýzy. FRAXIPARINE se obvykle podává jednorázově přímo do arteriální části dialyzačního setu vždy na začátku výkonu. U pacientů bez zvýšeného rizika krvácení se doporučují následující dávky podle tělesné hmotnosti. Tyto dávky jsou obvykle postačující pro výkon trvajících čtyři hodiny.

Prevence krevního srážení během hemodialýzy	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku FRAXIPARINE aplikovaná na počátku dialýzy do arteriální části dialyzačního setu
< 50	0,3 ml (2 850 IU anti-Xa)
50-69	0,4 ml (3 800 IU anti-Xa)

≥ 70	0,6 ml (5 700 IU anti-Xa)
------	---------------------------

Pacientům se zvýšeným rizikem krvácení se podává poloviční dávka, než je uvedeno.

Další menší dávka může být podána během dialýzy, pokud výkon trvá déle než 4 hodiny. Dávka při následující dialýze by měla být přizpůsobena podle potřeby na základě pozorovaného účinku.

Pacienti by měli být během každé dialýzy pečlivě sledováni, zda se neobjeví známky krvácení nebo srážení krve v dialyzačním přístroji.

Léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu

FRAKIPARINE se podává subkutánně 2x denně (po 12 hodinách). Léčba trvá obvykle 6 dní. V klinických studiích byl pacientům s nestabilní anginou pectoris a non-Q infarktem myokardu podáván nadroparin v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou v dávce do 325 mg denně.

Počáteční dávka FRAKIPARINE se podává formou intravenózní bolusové injekce a následné dávky se podávají jako subkutánní injekce. Velikost dávky se upravuje podle tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce níže (údaje v tabulce vycházejí z cílové dávky 86 anti-Xa IU/kg tělesné hmotnosti).

Léčba nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu			
Tělesná hmotnost (kg)	Aplikovaný objem		
	Počáteční i.v. bolus	s.c. injekce (každých 12 hodin)	ekvivalent IU anti-Xa
< 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

Pediatriká populace

Podávání nadroparinu dětem a dospívajícím se nedoporučuje, protože nejsou k dispozici dostatečné údaje o bezpečnosti a účinnosti, které by umožnily stanovit dávkování u pacientů ve věku méně než 18 let.

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba žádná úprava dávkování, pokud není porušena funkce ledvin. Před zahájením léčby se doporučuje zkontrolovat renální funkce (viz Porucha funkce ledvin níže a bod 5.2).

Profylaxe tromboembolické choroby u vysoce rizikových pacientů (např.: respirační selhání a/nebo respirační infekce a/nebo srdeční selhání) upoutaných na lůžko pro akutní onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče

U starších pacientů může být vhodné snížit dávku na 0,3 ml (2 ,850 IU aAnti-Xa).

Porucha funkce ledvin

Profylaxe tromboembolické choroby

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min) není třeba snižovat dávku.

Sřředně závažná až závažná porucha funkce ledvin jsou spojeny se zvýšenou expozicí nadroparinu. U těchto pacientů existuje zvýšené riziko tromboembolismu a krvácení.

Pokud je po zvážení individuálních rizikových faktorů pro vznik krvácení a tromboembolismu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) považováno snížení dávky za vhodné, doporučuje se snížit dávku o 25 až 33 % (viz bod 4.4 a 5.2).

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr < 30 ml/min) by měla být dávka snížena o 25 až 33 % (viz bod 4.4 a 5.2).

Léčba tromboembolické choroby, nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min) není třeba snižovat dávku.

Středně závažná až závažná porucha funkce ledvin jsou spojeny se zvýšenou expozicí nadroparinu. U těchto pacientů existuje zvýšené riziko tromboembolismu a krvácení.

Pokud je po zvážení individuálních rizikových faktorů pro vznik krvácení a tromboembolismu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) považováno snížení dávky za vhodné, doporučuje se snížit dávku o 25 až 33 % (viz bod 4.4 a 5.2).

Nadroparin je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie.

Způsob podání

U různých nízkomolekulárních heparinů se používají různé systémy měrných jednotek pro vyjadřování dávkování a je tedy nutné vždy přesně dodržovat specifické schéma dávkování pro příslušný přípravek. Nadroparin by se proto neměl v průběhu léčby zaměňovat za jiný nízkomolekulární heparin. Mimoto je třeba věnovat pozornost používání správné lékové formy nadroparinu s normální nebo dvojnásobnou silou, neboť mají odlišný dávkovací režim.

Injekční stříkačky se stupnicí jsou určeny pro případ potřeby přesného nastavení dávky podle tělesné hmotnosti.

Přípravek není určen k intramuskulárnímu podání.

V průběhu celé léčby přípravkem FRAXIPARINE by měl být sledován počet krevních destiček (viz bod 4.4).

V případě podání přípravku FRAXIPARINE souběžně se spinální nebo epidurální anestézií nebo lumbální punkcí je zapotřebí dodržovat specifická doporučení týkající se časového odstupu aplikace jednotlivých dávek (viz bod 4.4).

Technika subkutánního podání

Přípravek je určen pro subkutánní podání (s výjimkou podání při hemodialýze a s výjimkou bolusu při léčbě nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu). Injekce se vpichuje do podkožní tkáně v anterolaterální oblasti břicha, střídavě vlevo a vpravo. Alternativně je možné podat injekci do stehna. Při používání předplněných stříkaček nemají být ze stříkačky odstraňovány vzduchové bublinky, aby nedošlo ke ztrátě části roztoku. Jehla musí vniknout v celé délce kolmo (nikoli ve směru tečny) do kožní řasy vytvořené mezi palcem a ukazovákem podávajícího. Řasa musí být udržována po celou dobu podávání injekce. Místo vpichu se nemá třít.

Při hemodialýze je FRAXIPARINE aplikován přímo do arteriální části dialyzačního setu na počátku každé hemodialýzy. Uvedené schéma dávkování je třeba přísně dodržovat s ohledem na jednotlivé indikace.

4.3 Kontraindikace

Použití nadroparinu je kontraindikováno v těchto případech:

- hypersenzitivity na léčivou látku nadroparin, heparin nebo jeho deriváty, včetně dalších nízkomolekulárních heparinů, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- trombocytopenie po nadroparinu v anamnéze (viz bod 4.4);
- aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami krevní srážlivosti (s výjimkou diseminované intravaskulární koagulace, která není způsobena heparinem);
- organická poškození se sklonem ke krvácení, např. aktivní žaludeční či duodenální vřed;
- cévní mozkové příhody s krvácením;
- akutní infekční endokarditis;
- závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) u pacientů léčených terapeutickou dávkou nadroparinu pro tromboembolickou chorobu, nestabilní anginu pectoris a non-Q infarkt myokardu;
- u elektivních chirurgických výkonů je lokoregionální anestezie kontraindikována pokud je současně podáván nízkomolekulární heparin v léčebných indikacích.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Heparinem indukovaná trombocytopenie

Vzhledem k možnosti vzniku heparinem indukované trombocytopenie **má být v průběhu celé léčby nadroparinem sledován počet krevních destiček.**

Vzácně byly zaznamenány případy někdy i vážné heparinem indukované trombocytopenie. Tyto případy mohou být spojeny s arteriální nebo žilní trombózou. Možnost této diagnózy je třeba zvážit zvláště v těchto případech:

- trombocytopenie;
- jakýkoliv významný pokles krevních destiček (o 30 - 50 % proti výchozí hodnotě);
- zhoršení počáteční trombózy v průběhu terapie;
- výskyt trombózy v průběhu terapie;
- diseminovaná intravaskulární koagulace;

V tomto případě musí být léčba nadroparinem ukončena.

Tyto účinky jsou pravděpodobně imuno-alerického původu. V případech, kdy je přípravek podáván poprvé, bývají zaznamenány především mezi 5. až 21. dnem léčby, ale mohou nastoupit mnohem dříve, jestliže se v minulosti heparinem indukovaná trombocytopenie u pacienta již vyskytla.

Pokud se v minulosti objevila trombocytopenie vyvolaná heparinem (ať už standardním nebo nízkomolekulárním), léčba nadroparinem by se měla pečlivě zvážit. Jestliže je aplikace heparinu skutečně nutná, je nezbytné důkladné klinické sledování. Stanovení počtu krevních destiček by se mělo provádět nejméně 1x denně. Pokud se trombocytopenie objeví, léčba musí být okamžitě přerušena.

Pokud se objeví trombocytopenie související s podáváním heparinu (ať už standardního nebo nízkomolekulárního), je třeba zvážit použití antitrombotika jiné skupiny, je-li k dispozici. Pokud k dispozici není, je třeba zvážit jeho substituci jiným nízkomolekulárním heparinem, pokud je aplikace heparinu nutná. V tomto případě by se mělo provádět nejméně 1x denně stanovení počtu krevních destiček a léčba by se měla ukončit co nejdříve, protože byla popsána trombocytopenie pokračující i po náhradě jiným heparinem (viz bod 4.3).

Testy na agregaci krevních destiček *in vitro* mají při diagnóze heparinem indukované trombocytopenie pouze omezený význam.

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání nadroparinu při níže uvedených stavech, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení:

- jaterní selhání;
- závažná arteriální hypertenze;
- vředová choroba v anamnéze nebo jiné chorobné stavy s možným krvácením;
- vaskulární poruchy cévnatky a sítnice;
- stav po operaci mozku, míchy nebo oka.

Porucha funkce ledvin

Nadroparin je vylučován zejména ledvinami, což vede ke zvýšené expozici nadroparinu u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin je zvýšené riziko krvácení, a proto musí být tyto pacienti léčeni se zvýšenou opatrností.

U pacientů s clearance kreatininu 30 až 50 ml/min by měl lékař na základě individuálního posouzení rizika krvácení proti riziku tromboembolismu rozhodnout, zda je vhodné dávku nadroparinu snížit (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Před začátkem léčby je doporučeno vyhodnotit renální funkce (viz bod 4.3).

Hyperkalémie

Heparin může snižovat sekreci aldosteronu, což vede k hyperkalémii, zvláště u pacientů se zvýšenou hladinou draslíku v plazmě nebo u pacientů s rizikem zvýšení hladiny draslíku v plazmě. Jde o pacienty s diabetem, chronickým renálním selháním, metabolickou acidózou nebo o pacienty užívající léky s hyperkalemickým účinkem (např. ACE inhibitory, nesteroidní antiflogistika).

Zdá se, že toto riziko hyperkalémie vzrůstá s prodlužující se léčbou, ale tento stav je obvykle reverzibilní.

U rizikových pacientů je třeba sledovat hladinu draslíku v plazmě.

Spinální nebo epidurální anestézie, lumbální punkce a současně podávané léky

U pacientů podstupujících spinální nebo epidurální anestezii může být použití nízkomolekulárních heparinů vzácně spojeno se vznikem hematomů, jejichž důsledkem může být dlouhodobá nebo permanentní paralýza. Riziko spinálních nebo epidurálních hematomů se zvyšuje u permanentních epidurálních katetrů nebo při současné terapii jinými léky, které ovlivňují hemostázu, jako např. nesteroidní antiflogistika, inhibitory krevních destiček nebo jiná antikoagulantia. Zdá se, že toto riziko je vyšší rovněž u traumatických nebo opakovaných epidurálních nebo spinálních punkcí.

Případnou kombinaci antikoagulační terapie a neuroaxiální blokády v následujících případech je třeba pečlivě zvážit podle poměru přínosu a rizika pro konkrétního pacienta:

- u pacientů již léčených antikoagulantii je třeba pečlivě zvážit přínos neuroaxiální blokády proti riziku.
- u pacientů, kde se plánuje chirurgický zákrok za použití neuroaxiální blokády, je třeba pečlivě zvážit přínos antikoagulační léčby proti riziku.

U pacientů s lumbální punkcí a spinální nebo epidurální anestézií musí být dodržen interval mezi injekcí nadroparinu a následným zavedením nebo odstraněním spinálního nebo epidurálního katétru či jehly nejméně 12 hodin při podání profylaktické dávky a 24 hodin při podání terapeutické dávky, s ohledem na charakteristiku přípravku a profil pacienta. U pacientů s poruchou funkce ledvin je zapotřebí zvážit delší časové intervaly. Následující dávka má být podána nejdříve po čtyřech hodinách. Nadroparin má být znovu podán až po ukončení chirurgického výkonu.

Pacienty je třeba pečlivě monitorovat s ohledem na možnost výskytu příznaků neurologického postižení, jako jsou bolest zad, senzorycké a motorické poruchy (necitlivost a slabost dolních končetin), poruchy funkce střev a/nebo močového měchýře. Jsou-li zaznamenány příznaky neurologického postižení, je nutno neodkladně zahájit léčbu. Zdravotní sestry mají být vyškoleny, aby byly schopny odhalit takovéto příznaky. Pacienti mají být poučeni, aby informovali svého lékaře, jakmile zaznamenají jakýkoli z těchto příznaků.

V případě podezření na spinální hematom je zapotřebí neprodleně zahájit příslušné diagnostické a léčebné úkony, včetně míšní dekomprese.

Je-li během zavádění katetru zaznamenáno závažné nebo zjevné krvácení, má být před zahájením/pokračováním terapie heparinem provedeno pečlivé zvážení poměru prospěchu a rizika.

Salicyláty, nesteroidní antiflogistika, antiagregancia

V profylaxi nebo léčbě žilních tromboembolických příhod a v prevenci krevního srážení během hemodialýzy se nedoporučuje současné užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných salicylátů nebo nesteroidních antiflogistik, stejně jako užití antiagregancií protože mohou zvyšovat riziko krvácivých komplikací (viz bod 4.5). V případech, kdy se této kombinaci nelze vyhnout, je třeba provádět pečlivé klinické a laboratorní sledování.

V klinických studiích hodnotících léčbu nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu byl nadroparin podáván v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou v dávce do 325 mg/den (viz bod 4.2 a bod 4.5).

Kožní nekróza

Kožní nekróza byla hlášena velmi vzácně. Předcházely jí purpura nebo infiltrované či bolestivé zarudlé skvrny s nebo bez celkových příznaků. V takovémto případě musí být léčba ihned ukončena.

Alergie na latex

Ochranný pryžový kryt jehly předplněné injekční stříkačky může obsahovat přírodní latex, který může u osob citlivých na latex vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nadroparin by měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří užívají perorální antikoagulancia, systémové (gluko-)kortikoidy a dextrany. Pokud je u pacientů léčených nadroparinem zahájena léčba perorálními antikoagulancii, léčba nadroparinem by neměla skončit dříve, než se prokáže, že perorální antikoagulační terapie je dostatečně účinná (na základě vyšetření INR).

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové (nebo jiných salicylátů), nesteroidních antiflogistik a antiagregancií není doporučeno, protože tato léčiva mohou zvyšovat riziko krvácení (viz bod 4.4).

V klinických studiích hodnotících léčbu nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu byl nadroparin podáván v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou v dávce do 325 mg/den (viz bod 4.2 a bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické studie hodnotící vliv nadroparinu na fertilitu.

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní nebo toxické účinky na plod.

K dispozici jsou však pouze omezené informace o prostupu nadroparinu placentární bariérou u člověka. Z tohoto důvodu není užití nadroparinu během těhotenství doporučeno, pokud terapeutické výhody nepřeváží možné riziko.

Kojení

Informace o vylučování nadroparinu do mateřského mléka jsou pouze omezené. Z tohoto důvodu se nedoporučuje používat nadroparin během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle četnosti na základě následující klasifikace:

Velmi časté $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ($\geq 1\%$ až $< 10\%$), méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ až $< 1\%$), vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ až $< 0,1\%$), velmi vzácné $< 1/10000$ ($< 0,01\%$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Orgánový systém		Nežádoucí účinky
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	Velmi časté	krvácivé projevy v různých místech, častěji u pacientů s dalšími rizikovými faktory (viz bod 4.3 a 4.4)
	Vzácné	trombocytopenie (včetně heparinem indukované trombocytopenie) (viz bod 4.4), trombocytóza
	Velmi vzácné	eozinofilie, reverzibilní po přerušení léčby
<u>Poruchy imunitního systému</u>	Velmi vzácné	hypersenzitivní reakce (včetně angioedému a kožních reakcí), anafylaktoidní reakce
Poruchy nervového systému	Není známo	bolest hlavy
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	Velmi vzácné	reverzibilní hyperkalémie související s heparinem vyvolanou supresí aldosteronu, zvláště u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>	Velmi vzácné	priapismus
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	Vzácné	vyrážka, kopřivka, erytém, svědění
Vyšetření	Časté	zvýšení transamináz (většinou přechodné)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	hematomy v místě vpichu
	Časté	reakce v místě vpichu
	Vzácné	kalcinóza v místě vpichu
	Velmi vzácné	kožní nekróza v místě vpichu (viz bod 4.4)

* Popis nežádoucích účinků:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

- Velmi časté: malé krevní výrony v místě vpichu.
V některých případech je možné pozorovat náhlé objevení pevných uzlíků, které však nejsou cystické struktury. Tyto uzlíky obvykle po několika dnech spontánně zmizí.
- Časté: reakce v místě vpichu.
- Vzácné: kalcinóza v místě vpichu.
Kalcinóza se může objevit častěji u pacientů s abnormální přeměnou fosforečnanu vápenatého, jako např. u pacientů s chronickým renálním selháním.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Krvácení je hlavní klinickou známkou subkutánního nebo intravenózního předávkování. V tomto případě je nutno zkontrolovat počet krevních destiček a provést ostatní hemokoagulační vyšetření. Mírné krvácení zřídka vyžaduje specifickou terapii, obvykle je postačující snížení dávek nadroparinu event. odložení aplikace následujících dávek.

Léčba

Podání protamin sulfátu by mělo být zváženo pouze u vážnějších případů. Protamin sulfát převážně neutralizuje antikoagulační vliv nadroparinu, ale část anti-Xa aktivity přetrvává.

0,6 ml protamin sulfátu neutralizuje přibližně 950 IU anti-Xa nadroparinu. S ohledem na dobu od aplikace nadroparinu by měla být zvážena redukce množství podaného protamin sulfátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulans, antitrombotikum.

ATC kód: B01AB06

Mechanismus účinku:

Nadroparin je nízkomolekulární heparin získaný depolymerizací standardního heparinu. Jedná se o glykosaminoglykan s molekulovou hmotností okolo 4 300 daltonů.

Nadroparin se vyznačuje vysokou vazebnou afinitou k plazmatickému proteinu antitrombinu III (ATIII). Vazba na ATIII vede ke zrychlené inhibici faktoru Xa, což přispívá k vysokému antitrombotickému potenciálu nadroparinu.

Mezi další mechanismy podílející se na antitrombotické aktivitě nadroparinu patří stimulace inhibitoru tkáňového faktoru TFP1, aktivace fibrinolýzy přímým uvolňováním aktivátoru tkáňového plazminogenu z endoteliálních buněk a ovlivnění hemoreologických parametrů (snížení krevní viskozity a zvýšení membránové fluidity trombocytů a granulocytů).

Farmakodynamické účinky:

Nadroparin se vyznačuje vysokým poměrem anti-Xa aktivity k anti-IIa aktivitě. Antitrombotický účinek je okamžitý a dlouhodobě přetrvává.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti byly zjišťovány měřením anti-Xa aktivity v plazmě. Maximální hodnoty anti-Xa aktivity (C_{max}) se objevily 3 až 5 hodin (T_{max}) po subkutánním podání. Po intravenózním podání je maximálních hodnot anti-Xa aktivity dosaženo za méně než 10 minut a eliminační poločas je přibližně 2 hodiny. Eliminační poločas po subkutánním podání je přibližně 3,5 hodiny. Anti-Xa aktivita přetrvávala po dobu alespoň 18 hodin po injekci 1 900 anti-Xa IU.

Biologická dostupnost je téměř úplná (asi 88 %).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Renální funkce se obvykle s vyšším věkem snižují, a proto bývá u starších pacientů eliminace pomalejší. U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnou poruchu funkce ledvin a dávkování příslušným způsobem upravit (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

V klinické studii hodnotící farmakokinetiku nadroparinu podaného intravenózně u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin byla zjištěna korelace mezi clearance nadroparinu a clearance kreatininu. V porovnání se zdravými dobrovolníky byla u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 36 – 43 ml/min) průměrná AUC zvýšena o 52 % a eliminační poločas byl zvýšen o 39 %. U těchto pacientů byla průměrná plazmatická clearance nadroparinu snížena na 63 % normálních hodnot. Ve studii byla pozorována široká interindividuální variabilita. V porovnání se zdravými dobrovolníky byla u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10 – 20 ml/min) průměrná AUC zvýšena o 95 % a eliminační poločas byl zvýšen o 112 %. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance nadroparinu snížena na 50 % hodnot zaznamenaných u pacientů s normální funkcí ledvin. V porovnání se zdravými dobrovolníky byla u hemodialyzovaných pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 3 – 6 ml/min) průměrná AUC zvýšena o 62 % a eliminační poločas byl zvýšen o 65 %. U hemodialyzovaných pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance nadroparinu snížena na 67 % hodnot zaznamenaných u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2 a 4.4).

Nepředpokládá se, že by u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min) užívajících nadroparin k profylaxi tromboembolické choroby nebo k léčbě tromboembolické choroby, nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu byla celková expozice nadroparinu vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Snížení dávkování proto není u této skupiny pacientů nutné.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) může dojít k mírné akumulaci nadroparinu, a proto by u pacientů užívajících nadroparin k léčbě tromboembolické choroby, k léčbě nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu měly být dávky nadroparinu sníženy o 25 - 33 % (viz bod. 4.2 a 4.4). Nadroparin je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) užívajících nadroparin k léčbě výše uvedených stavů (viz bod 4.3).

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) užívajících nadroparin v profylaktických dávkách vede snížení dávky o 25 – 33 % k expozici nadroparinu obdobné jako u pacientů s clearance kreatininu v rozmezí normálních hodnot (viz bod 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní nebo toxické účinky na plod.

Žádné další údaje nejsou.

Bezpečnost nadroparinu byla ověřena jeho dlouhodobým užíváním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok hydroxidu vápenatého nebo kyselina chlorovodíková 10 % pro úpravu pH, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Nezmrazujte. Neuchovávejte v chladničce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční stříkačka k jednorázovému použití o objemu 1 ml s plastovým bezpečnostním krytem, výlisek z plastické hmoty, krabička.

Objem	Typ stříkačky	FRAXIPARINE (IU anti Xa)	Počet stříkaček 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	se stupnicí	5 700	2, 10
0,8 ml	se stupnicí	7 600	2, 10
1,0 ml	se stupnicí	9 500	2, 10

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním musí být injekční roztok opticky zkontrolován na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže vzhledem nevyhovuje, je třeba jej vyřadit.

Stříkačka na jedno použití pro subkutánní podání, intravenózní podání nebo pro podání do arteriální linky při hemodialýze. Všechny nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

Po aplikaci je třeba pevně uchopit horní konec těla stříkačky a druhou rukou posunout bezpečnostní kryt směrem k jehle tak, aby jehlu zcela zakryl (po překonání zarážky se ozve klapnutí a kryt je fixován v bezpečnostní poloze). Stříkačka pak může být zlikvidována běžným způsobem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan IRE Healthcare Limited,
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

16/281/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.12.1990
Datum posledního prodloužení registrace: 18.4.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 1. 2022