# **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

FRAXIPARINE®

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Σύνθεση ανά 1 ml ενέσιμου διαλύματος:

Nadroparin Calcium (ΙΝΝ) 9.500 IU αντι-Xa

Διάλυμα Calcium hydroxide ή

αραιωμένο υδροχλωρικό οξύ q.s pH=5 έως 7,5

Ύδωρ για ενέσιμα q.s 1 ml

**3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Όγκος** | **Είδος σύριγγας** | **Nadroparin Calcium** **(IU anti-Xa)** |
| 0,3 ml | Χωρίς βαθμολόγηση  | 2.850 |
|  |  |  |
| 0,6 ml | Βαθμολογημένη | 5.700 |
|  |  |  |
| 1,0 ml | Βαθμολογημένη | 9.500 |

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Προφύλαξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με την γενική ή την ορθοπεδική χειρουργική.

Θεραπεία της εν τω βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής.

Προφύλαξη σχηματισμού θρόμβου κατά την διάρκεια της αιμοδιάλυσης.

Θεραπεία ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

|  |
| --- |
| **ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ****Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στις ακριβείς οδηγίες όσον αφορά την δοσολογία για κάθε διαφορετικό σκεύασμα ΗΧΜΒ καθώς χρησιμοποιούνται διαφορετικά συστήματα μονάδων (units ή mg) για τον καθορισμό των δόσεων και μπορεί να υπάρχουν διαφορετικές περιεκτικότητες.** |

Η Fraxiparine® δεν χορηγείται ενδομυϊκά.

Στην προφύλαξη και θεραπεία των θρομβοεμβολικών διαταραχών, η Fraxiparine® θα πρέπει να χορηγείται δια της υποδόριας οδού. Στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοδιάλυσης η Fraxiparine® θα πρέπει να χορηγείται στην αρτηριακή γραμμή στην αρχή κάθε συνεδρίας.

Όταν χορηγείται υποδορίως, η συνηθισμένη περιοχή της ένεσης είναι τα προσθιοπλάγια κοιλιακά τοιχώματα, εναλλακτικά στα δεξιά και αριστερά.

Η βελόνα πρέπει να εισέρχεται κάθετα σε όλο της το μήκος και όχι υπό γωνία, σε μία δερματική πτυχή που δημιουργείται μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα και διατηρείται καθ’ όλη την διάρκεια της ένεσης.

Οι βαθμολογημένες σύριγγες προορίζονται για χορήγηση ρυθμιζόμενων δόσεων όταν η προσαρμογή με το σωματικό βάρος είναι απαραίτητη.

Η χρήση συριγγών υψηλής ακριβείας και πολύ λεπτής βελόνας (διαμέτρου 0,5 mm) ενδείκνυται όταν χρησιμοποιείται το διάλυμα Fraxiparine® από φιαλίδια.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι ειδικές συστάσεις σχετικά με το χρόνο χορήγησης της ναδροπαρίνης πριν και μετά τη ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή την οσφυονωτιαία παρακέντηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Προφύλαξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων**

**Γενική προφύλαξη:**

Η Fraxiparine θα πρέπει να χορηγείται σε μία εφ’ άπαξ ημερήσια δόση των 0,3 ml για τουλάχιστον 7 ημέρες. Σε όλες τις περιπτώσεις η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχίζεται καθ’ όλο το διάστημα που ο ασθενής βρίσκεται σε κίνδυνο και τουλάχιστον μέχρις ότου κινητοποιηθεί. Στην γενική χειρουργική η πρώτη δόση θα πρέπει να χορηγείται 2 έως 4 ώρες πριν την επέμβαση.

**Ορθοπεδική χειρουργική:**

Οι αρχικές δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται 12 ώρες πριν την επέμβαση και κατόπιν 12 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης. Αυτές όπως και οι εφ’ άπαξ ημερήσιες δόσεις που ακολουθούν θα πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με το βάρος του σώματος βασιζόμενοι στον κατωτέρω πίνακα.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 10 ημέρες. Σε όλες τις περιπτώσεις η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχίζεται καθ’ όλο το διάστημα που ο ασθενής ευρίσκεται σε κίνδυνο και τουλάχιστον μέχρις ότου κινητοποιηθεί.

|  |  |
| --- | --- |
| **Ορθοπεδική** **Χειρουργική** | **Όγκος Fraxiparine που πρέπει να ενίεται υποδορίως ΜΙΑ ΦΟΡΑ ημερησίως** |
| Βάρος σώματος | Πριν την επέμβαση και μέχρι την τρίτη ημέρα | Από την τέταρτη ημέρα και μετά |
| < 50 | 0,2 ml | 0,3 ml |
| 50 – 69 | 0,3 ml | 0,4 ml |
| > 70 | 0,4 ml | 0,6 ml |

**Θεραπεία της Φλεβικής εν τω βάθει Θρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής**

Η Fraxiparine θα πρέπει να χορηγείται υποδορίως δύο φορές την ημέρα (κάθε 12 ώρες) για διάστημα 10 ημερών με προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με το βάρος του ασθενή όπως φαίνεται κατωτέρω:

|  |
| --- |
| **Θεραπεία εν τω βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης και Πνευμονικής Εμβολής** |
| Βάρος σώματος (kg) | Όγκος Fraxiparine® που πρέπει να ενίεται υποδορίως 2 φορές ημερησίως |
| < 50 | 0,4 ml |
| 50 – 59 | 0,5 ml |
| 60 – 69 | 0,6 ml |
| 70 – 79 | 0,7 ml |
| 80 – 89 | 0,8 ml |
| > 90  | 0,9 ml |

Αντιπηκτική θεραπεία από του στόματος θα πρέπει να εφαρμόζεται το ταχύτερο δυνατό εκτός εάν αντενδείκνυται. Η θεραπεία με Fraxiparine® δεν θα πρέπει να σταματά πριν επιτευχθεί ο στόχος INR.

Ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να ελέγχεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fraxiparine® (βλέπε παράγραφο 4.4.1).

**Προφύλαξη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της Αιμοδιάλυσης**

Η δόση προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς και λαμβάνονται υπ’ όψιν οι τεχνικές συνθήκες της αιμοδιάλυσης. Συνήθως χορηγείται μία εφ’ άπαξ δόση Fraxiparine στην αρτηριακή γραμμή στην αρχή κάθε συνεδρίας. Διαφορετικάσε ασθενείς χωρίς κίνδυνο αιμορραγίας, προτείνεται η ακόλουθη δοσολογία σύμφωνα με το σωματικό βάρος:

|  |
| --- |
| **Προφύλαξη σχηματισμού θρόμβου κατά την διάρκεια της Αιμοδιάλυσης**  |
| Βάρος Σώματος (kg) | Όγκος Fraxiparine® που ενίεται στην αρχή της Αιμοδιάλυσης |
| < 50 | 0,3 ml |
| 50 - 69  | 0,4 ml |
| > 70 | 0,6 ml |

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, οι συνεδρίες της αιμοδιάλυσης μπορούν να γίνουν χρησιμοποιώντας τις μισές δόσεις.

Μία επιπρόσθετη μικρότερη δόση μπορεί να χορηγηθεί κατά την διάρκεια της αιμοδιάλυσης για συνεδρίες που διαρκούν περισσότερο από 4 ώρες.

Η δοσολογία στις επόμενες συνεδρίες θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τα δεδομένα της αρχικής.

**Θεραπεία ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q**

Η Fraxiparine® θα πρέπει να χορηγείται υποδορίως δύο φορές την ημέρα (κάθε 12 ώρες) σε συνδυασμό με ασπιρίνη έως 325 mg την ημέρα. Η αρχική δόση θα πρέπει να δίνεται με άμεση ενδοφλέβια έγχυση 86 IU anti Xa/kg βάρους σώματος ακολουθούμενη από υποδόρια ένεση 86 IU anti Xa/kg βάρους σώματος. Η συνηθισμένη διάρκεια θεραπείας είναι 6 ημέρες με ρύθμιση της δόσης ανάλογα με το σωματικό βάρος όπως φαίνεται στον πιο κάτω πίνακα:

|  |
| --- |
| **Θεραπεία ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q** |
|  |  | Όγκος που ενίεται |  |
| Βάρος Σώματος (kg) | Αρχική ενδοφλέβια χορήγηση  | Υποδόριες ενέσεις (κάθε 12 ώρες) | Αντιστοιχία σε IU anti-Xa |
| < 5050-5960-6970-7980-8990-99>100 | 0.4 ml0.5 ml0.6 ml0.7 ml0.8 ml0.9 ml1.0 ml | 0.4 ml0.5 ml0.6 ml0.7 ml0.8 ml0.9 ml1.0 ml | 3800475057006650760085509500 |

Παιδιά και έφηβοι

Η ναδροπαρίνη δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους καθώς δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τον καθορισμό δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους εκτός εάν υπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Συνιστάται να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας (βλέπε νεφρική ανεπάρκεια παρακάτω και παράγραφο 5.2)

Νεφρική ανεπάρκεια

*Προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση με 50 ml/min), δεν απαιτείται μείωση της δόσης.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση με 30 ml/min και μικρότερη από 50 ml/min), εάν θεωρηθεί απαραίτητη η μείωση της δόσης από τον θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας υπ’ όψη τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας και θρομβοεμβολής, η δόση θα πρέπει να μειώνεται συνήθως κατά 25 έως 33% κατά περίπτωση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min), η δόση θα πρέπει να μειώνεται συνήθως κατά 25 έως 33% κατά περίπτωση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Αντιμετώπιση θρομβοεμβολικώνεπεισοδίων, ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση με 50 ml/min), δεν απαιτείται μείωση της δόσης.

Η μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στη ναδροπαρίνη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής και αιμορραγίας.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση με 30 ml/min και μικρότερη από 50 ml/min), εάν θεωρηθεί απαραίτητη η μείωση της δόσης από τον θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας υπ’ όψη τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας και θρομβοεμβολής, η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 25 έως 33% (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η ναδροπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη ναδροπαρίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
* Ιστορικό θρομβοπενίας με ναδροπαρίνη (βλέπε παράγραφο 4.4.1).
* Αιμορραγία ή αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σχετιζόμενος με διαταραχές της αιμόστασης εκτός από διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη που δεν προκαλείται από την ηπαρίνη.
* Οργανική βλάβη που ενδέχεται να αιμορραγήσει (όπως ενεργό πεπτικό έλκος)
* Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
* Οξεία ενδοκαρδίτιδα βακτηριακής αιτιολογίας.
* Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) που έχουν ανάγκη θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q..

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**4.4.1 Ειδικές προειδοποιήσεις**

*Θρομβοπενία επαγώμενη από την ηπαρίνη:* Εξαιτίας της πιθανότητας θρομβοκπενίας προκαλούμενης από ηπαρίνη (ΗΙΤ), **θα πρέπει να παρακολούθείται ο αριθμός των αιμοπεταλίων καθ’ όλη την διάρκεια της θεραπείας με ναδροπαρίνη.**

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις θρομβοκυττοπενίας, ορισμένες φορές σοβαρής μορφής, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση. Η διάγνωση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις παρακάτω περιπτώσεις:

* θρομβοπενία
* οποιαδήποτε σημαντική ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30-50% της αρχικής τιμής),
* επιδείνωση της αρχικής θρόμβωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας
* θρόμβωση κατά την διάρκεια της θεραπείας
* διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία με ναδροπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Οι επιδράσεις αυτές είναι πιθανώς ανοσοαλλεργικής φύσης και στην περίπτωση που πρόκειται για το πρώτο θεραπευτικό σχήμα, εμφανίζονται κυρίως μεταξύ της 5ης και της 21ης ημέρας θεραπείας. Ωστόσο, μπορεί να εμφανισθούν αρκετά νωρίτερα εάν υπάρχει ιστορικό θρομβοπενίας επαγώμενη από την ηπαρίνη.

Εάν υπάρχει ιστορικό θρομβοπενίας προκαλούμενης από ηπαρίνη (είτε κλασσική, είτε χαμηλού μοριακού βάρους), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο για θεραπεία με ναδροπαρίνη αν αυτό είναι απαραίτητο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να υπάρχει κλινική παρακολούθηση και μέτρηση του αριθμού αιμοπεταλίων σε ημερήσια βάση τουλάχιστον. Εάν εμφανισθεί θρομβοοπενία, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Εάν συμβεί θρομβοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη (είτε κλασσική, είτε χαμηλού μοριακού βάρους), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασής της με μία άλλη αντιθρομβωτική κατηγορία φαρμάκων. Εάν δεν είναι διαθέσιμη και η χορήγηση ηπαρίνης είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασής της με μία άλλη ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να υπάρχει παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ημερήσια βάση τουλάχιστον και η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί όσο το δυνατόν συντομότερα, επειδή έχουν περιγραφεί περιπτώσεις κατά τις οποίες η αρχική θρομβοπενία συνεχίζεται και μετά την αντικατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι *in vitro* δοκιμασίες συσσώρευσης αιμοπεταλίων είναι περιορισμένης αξίας για τη διάγνωση θρομβοπενίας προκαλούμενης από την ηπαρίνη (ΗΙΤ).

**4.4.2 Ιδιαίτερες προφυλάξεις**

Να χορηγείται με προσοχή στις παρακάτωπεριπτώσεις καθώς μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας:

* ηπατική ανεπάρκεια,
* σοβαρή αρτηριακή υπέρταση,
* ιστορικό πεπτικού έλκους ή οποιασδήποτε άλλης οργανικής βλάβης που ενδέχεται να αιμορραγήσει,
* αγγειακές διαταραχές του χοριοαμφιβληστροειδούς
* κατά την μετεγχειρητική περίοδο χειρουργικής επέμβασης εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ναδροπαρίνη είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στη ναδροπαρίνη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Η απόφαση για το εάν απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min (μέτρια νεφρική ανεπάρκεια), θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση από τον γιατρό του ατομικού κινδύνου αιμορραγίας του ασθενούς έναντι του κινδύνου θρομβοεμβολής (βλέπε παράγραφο 4.2).

***Ηλικιωμένοι***

Πριν την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

***Υπερκαλιαιμία***

Η ηπαρίνη μπορεί να καταστείλει την έκκριση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα καλίου στο πλάσμα ή σε ασθενείς με κίνδυνο αύξησης των επιπέδων καλίου στο πλάσμα, όπως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα μεταβολική οξέωση ή ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα (π.χ. αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας φαίνεται να αυξάνεται με την διάρκεια της θεραπείας, αλλά συνήθως είναι αναστρέψιμος.

Τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς σε κίνδυνο.

***Ραχιαία /Eπισκληρίδος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση και συγχορηγούμενα φάρμακα***

Ο κίνδυνος ραχιαίων/επισκληρίδιων αιματωμάτων αυξάνεται με τη χρήση επισκληρίδιων καθετήρων ή κατά την συγχορήγηση άλλων φαρμάκων τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση, όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακών ή άλλων αντιπηκτικών. Ο κίνδυνος επίσης φαίνεται ότι αυξάνεται σε περίπτωση τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης επισκληρίδιας ή ραχιαίας παρακέντησης.

Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας και νευραξονικού αποκλεισμού, θα πρέπει να αποφασίζεται μετά από προσεκτική εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους/κινδύνου στις ακόλουθες περιπτώσεις:

* Σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αντιπηκτικά, τα οφέλη του νευραξονικού αποκλεισμού πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των κινδύνων.
* Σε ασθενείς που πρόκειται να υποστούν προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με νευραξονικό αποκλεισμό, τα οφέλη της αντιπηκτικής θεραπείας πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των κινδύνων.

Σε περίπτωση ασθενών με οσφυονωτιαία παρακέντηση, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία, θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 12 ώρες μεταξύ της ένεσης ναδροπαρίνης σε δόσεις προφύλαξης, ή 24 ώρες σε θεραπευτικές δόσεις και της εισαγωγής ή της αφαίρεσης του ραχιαίαου / επισκληρίδιου καθετήρα ή της βελόνας. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μεγαλύτερων διαστημάτων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής έκπτωσης. Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση, θα πρέπει να ξεκινά επείγουσα θεραπεία.

***Σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα***

Η ταυτόχρονη χρήση σαλικυλικών, ή ΜΣΦΑ αποτελεί σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση της ναδροπαρίνης, όπως και για τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, στην προφύλαξη ή θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβου κατά την αιμοδιάλυση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε περιπτώσεις θεραπείας ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q η ναδροπαρίνη θα πρέπει να συνδυάζεται με ασπιρίνη έως 325 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

***Δερματική νέκρωση***

Δερματική νέκρωση έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια. Προηγείται πορφύρα, ή διηθήσεις ή επώδυνες ερυθηματώδεις εγχυμώσεις με ή χωρίς συστηματική συμπτωματολογία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

***Αλλεργία στο λάτεξ***

Το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας μπορεί να περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό κόμμι που δυνητικά μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα που είναι ευαίσθητα στο λάτεξ.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**Δεν συνιστάται ο συνδυασμός της αγωγής με τα παρακάτω φάρμακα:**

Ασπιρίνη (ή άλλα σαλικυλικά), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4.2), διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Σε περιπτώσεις θεραπείας ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q, η ναδροπαρίνη θα πρέπει να συνδυάζεται με ασπιρίνη έως 325 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4.2).

**Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή:**

Αντιπηκτικοί παράγοντες που λαμβάνονται από το στόμα, συστηματικά (γλυκο-) κορτικοστεροειδή και δεξτράνες. Όταν ξεκινά από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν ναδροπαρίνη, η θεραπεία με ηπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το INR σταθεροποιηθεί στην τιμή-στόχο.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γονιμότητα:

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την επίδραση της ναδροπαρίνης στην γονιμότητα.

Κύηση:

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογέννεση ή εμβρυοτοξικότητα. Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένη μόνο πληροφόρηση και κλινικά δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την διαπερατότητα της στον πλακούντα. Στοιχεία από ένα περιορισμένο αριθμό κυήσεων υπό αγωγή, δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της ναδροπαρίνης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου/νεογέννητου. Μέχρι σήμερα, κανένα άλλο επιδημιολογικό στοιχείο δεν είναι διαθέσιμο. Συνεπώς η χρήση της ναδροπαρίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν συνίσταται εκτός εάν τα θεραπευτικά οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Γαλουχία:

Οι πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της ναδροπαρίνης στο μητρικό γάλα είναι περιορισμένες. Συνεπώς η χρήση της ναδροπαρίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, δεν συνιστάται.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ναδροπαρίνης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς τη συχνότητα. Πολύ συχνές ≥1/10, συχνές ≥1/100 έως <1/10, όχι συχνές ≥1/1000 έως <1/100, σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1000, πολύ σπάνιες <1/10.000.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Αιμορραγικές εκδηλώσεις σε διάφορα σημεία, πιο συχνά σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Σπάνιες: Θρομβοπενία, (περιλαμβανομένης της θρομβοπενίας επαγώμενης από την ηπαρίνη), (βλέπε παράγραφο 4.4), θρομβοκυττάρωση.

Πολύ σπάνιες: Ηωσινοφιλία, αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένου του αγγειοιδήματος και των δερματικών αντιδράσεων), αναφυλακτοειδής αντίδραση..

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες: Αναστρέψιμη υπερκαλιαιμία οφειλόμενη σε υποαλδοστερονισμό σχετιζόμενο με τη χορήγηση ηπαρίνης ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4.2).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: Αυξημένες τρανσαμινάσες, συνήθως παροδικά.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες: Πριαπισμός

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σπάνιες: Εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα, κνησμός

Πολύ σπάνιες: Δερματική νέκρωση, συνήθως εμφανίζεται στο σημείο της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Μικρό αιμάτωμα στο σημείο της ένεσης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί η εμφάνιση σκληρών οζιδίων τα οποία δεν υποδηλώνουν την δημιουργία κύστης λόγω της ηπαρίνης που έχει χορηγηθεί. Τα οζίδια αυτά εξαφανίζονται συνήθως μετά από λίγες ημέρες.

Συχνές: Αντίδραση στο σημείο της ένεσης

Σπάνιες: Ασβέσtωση στο σημείο της ένεσης

Η ασβέστωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με παθολογικά επίπεδα φωσφορικού ασβεστίου, όπως σε κάποιες περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η αιμορραγία είναι το βασικό κλινικό σύμπτωμα υποδόριας ή ενδοφλέβιαςυπερδοσολογίας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων και άλλοι παράγοντες πήξεως θα πρέπει να μετρώνται. Ελάσσων αιμορραγία σπανίως απαιτεί συγκεκριμένη θεραπεία και συνήθως μία μείωση ή καθυστέρηση της επόμενης δόσης ναδροπαρίνης είναι αρκετή.

Η χρήση θειικής πρωταμίνης θα πρέπει να γίνεται μόνο σε πιο σοβαρές περιπτώσεις. Εξουδετερώνει σε μεγάλο βαθμό το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της ναδροπαρίνης αλλά κάποια αντι-Χa δραστικότητα παραμένει.

Τα 0,6 ml θειϊκής πρωταμίνης εξουδετερώνουν περίπου 950 IU anti-Xa ναδροπαρίνης. Η ποσότητα της πρωταμίνης που θα χορηγηθεί θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση τον χρόνο που έχει περάσει από την ένεση της Fraxiparine® και πιθανόν να χρειάζεται μείωση της δόσης.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ΑΤC: B01AB06

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες- ομάδα ηπαρίνης.

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η ναδροπαρίνη είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που παράγεται με αποπολυμερισμό της κλασσικής ηπαρίνης. Είναι ένα γλυκοαμινογλυκανικό παράγωγο μέσου μοριακού βάρους περίπου 4.300 daltons. Εμφανίζει μία υψηλότερη αναλογία αντι-Χa δραστικότητας από την αντι-ΙΙα δραστικότητα. Η ναδροπαρίνη εμφανίζει άμεση και παρατεταμένη αντι-θρομβωτική δράση.

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Αυτές έχουν προσδιορισθεί με μέτρηση της αντι-Χα δραστικότητας στο πλάσμα.

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται περίπου 3 έως 5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση.

Ο χρόνος ημισείας απέκκρισης μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 3.5 ώρες. Η δράση του παράγοντα αντι-Χa (> 0,05 IU/ml)παραμένει για τουλάχιστον 18 ώρες μετά την ένεση.

Η βιοδιαθεσιμότητα είναι σχεδόν πλήρης (περίπου 88 τα εκατό).

*Νεφρική ανεπάρκεια*

Σε μία κλινική μελέτη αξιολόγησης της φαρμακοκινητικής της ναδροπαρίνης, χορηγούμενης ενδοφλεβίως σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης ναδροπαρίνης και της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 36-43 ml/min), τόσο η μέση AUC όσο και ο χρόνος ημίσειας ζωής, αυξήθηκαν κατά 52 και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στους ασθενείς αυτούς, η μέση κάθαρση ναδροπαρίνης στο πλάσμα μειώθηκε στο 63% της φυσιολογικής. Στη μελέτη παρατηρήθηκαν ευρείες διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 10-20 ml/min), τόσο η μέση AUC όσο και ο χρόνος ημίσειας ζωής, αυξήθηκαν κατά 95 και 112% αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Η κάθαρση στο πλάσμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια μειώθηκε στο 50% αυτής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 3-6 ml/min) σε αιμοκάθαρση, τόσο η μέση AUC όσο και ο χρόνος ημίσειας ζωής, αυξήθηκαν κατά 62 και 65% αντίστοιχα, συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Η κάθαρση στο πλάσμα σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μειώθηκε στο 67% αυτής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν προκλινικά δεδομένα που να ενδιαφέρουν τον γιατρό επί πλέον αυτών που ήδη περιλαμβάνονται στις συνταγογραφικές πληροφορίες.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βλέπε παράγραφο 2, Ποιοτική και Ποσοτική Σύνθεση

**6.2 Ασυμβατότητες**

Να μην αναμιγνύεται με άλλα παρασκευάσματα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχεται. Διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χαρτονένιο κουτί που περιέχει 2 γυάλινες προγεμισμένες σύριγγες.

**6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Βλέπε παράγραφο 4.2, Δοσολογία και Χορήγηση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος σήματος: Sanofi-Synthelabo S.A, France

Υπέυθυνος κυκλοφορίας για την Ελλάδα: GlaxoSmithKline α.ε.β.ε

Λεωφ. Κηφισίας 266,

152 32 Χαλάνδρι.

Τηλ. 210 6882100

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

24-10-1986

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**