

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NADROPARINA CÁLCICA
Forma farmacéutica:	Inyección SC, Intravascular.
Fortaleza:	9500 UI/ mL
Presentación:	Estuche por 2 blíster de PVC con 1 jeringuilla de vidrio incoloro prellenada con 0,4 mL cada uno. Estuche por 2 blíster de PVC con 1 jeringuilla de vidrio incoloro prellenada con 0,6 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	HEBEI CHANGSHAN BIOCHEMICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD., Zhengding (Hebei), China.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	HEBEI CHANGSHAN BIOCHEMICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD., Zhengding (Hebei), China. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-25-003-B01
Fecha de Inscripción:	27 de febrero de 2025
Composición:	
Cada mL contiene:	
Nadroparina cálcica	9 500 UI
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Profilaxis de trastornos tromboembólicos (particularmente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en cirugía general y en cirugía ortopédica.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda.

Prevención de la coagulación durante la hemodiálisis.

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.

Contraindicaciones:

Este medicamento nunca debe ser utilizado en las situaciones siguientes:

Antecedentes de trombocitopenia asociada con nadroparina u otra heparina, fraccionada o no fraccionada: su uso debe ser evitado cuanto sea posible. Sin embargo, si la terapia con heparina se considera esencial, referirse a la sección "Precauciones para uso: monitoreo de conteo de plaquetas, pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina;

Manifestaciones de sangrado o tendencia relacionada a trastornos de hemostasis (excepto para coagulación intravascular diseminada cuando no está relacionada con el tratamiento con heparina) (Ver Precauciones para uso);

Una lesión orgánica que pudiera sangrar;

Endocarditis infecciosa aguda (aparte de las que ocurren en contexto de una prótesis mecánica);

Hipersensibilidad conocida a la nadroparina;

A una dosis curativa corriente: en ausencia de datos, fallo renal severo (definido como aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) fuera de situaciones de diálisis específicas. En este caso, debe utilizarse heparina no fraccionada.

Este medicamento generalmente no se recomienda en los casos siguientes:

A una dosis preventiva: pacientes con fallo renal severo (aclaramiento de la creatinina >30 ml/min);

A una dosis curativa: pacientes con fallo renal leve a moderado (aclaramiento de la creatinina >30 y < 60 ml/min);

Shock hemorrágico;

Hipertensión descontrolada;

Así como en combinación con (Ver Interacciones Medicamentosas);

Ácido acetilsalicílico (a niveles de dosis analgésicos y antipiréticos),

AINES,

Dextrano,

Ticlopidina

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General

La inyección de nadroparina cálcica NUNCA debe administrarse por vía intramuscular.

La inyección de nadroparina cálcica no se puede usar indistintamente (unidad por unidad) con heparina no fraccionada u otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM), ya que difieren en su proceso de fabricación, distribución de peso molecular, actividades anti-Xa y anti-IIa, unidades y dosis.

Se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso de cada producto específico durante cualquier cambio de tratamiento.

La determinación de los niveles de anti-factor Xa en plasma es el único método disponible para monitorear la actividad de nadroparina.

Los ensayos de coagulación de rutina no son adecuados para monitorear la actividad anticoagulante, porque la prolongación del APTT generalmente se observa solo a niveles plasmáticos muy altos de anti-Xa.

Se debe considerar la medición de los niveles máximos de anti-Xa aproximadamente 4 horas después de la dosis en pacientes con mayor riesgo de hemorragia y que reciben inyección de nadroparina cálcica, como los ancianos, pacientes con insuficiencia renal o con peso corporal extremo, durante el embarazo o para niños.

A las dosis de tratamiento, los niveles máximos de anti-Xa generalmente deben mantenerse en no más de 1,5 UI/mL en estos pacientes.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada puede contener caucho de látex natural seco que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Carcinogénesis y mutagénesis

Ver TOXICOLOGÍA.

Cardiovascular

Uso en enfermedad arterial coronaria inestable

Cuando el tratamiento trombolítico se considera apropiado en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, el uso concomitante de un anticoagulante como la inyección de nadroparina cálcica puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Uso en pacientes con válvulas cardíacas protésicas

Se han notificado casos de trombosis de válvulas protésicas en pacientes que han recibido heparinas de bajo peso molecular para la trombopprofilaxis. Algunos de estos pacientes eran mujeres embarazadas en quienes la trombosis provocó muertes maternas y/o fetales. Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de tromboembolismo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Mujeres embarazadas).

Endocrino y Metabolismo

Dosificación en pacientes con peso corporal extremo

No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes de alto peso (es decir, > 120 kg) y bajo peso (es decir, < 45 kg). Se recomienda un seguimiento clínico y de laboratorio individualizado en estos pacientes.

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona que conduce a hiperpotasemia, particularmente en pacientes con potasio plasmático elevado o con riesgo de niveles plasmáticos elevados de potasio, como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente o aquellos que toman medicamentos que pueden causar hiperpotasemia (por ejemplo, inhibidores convertidores de angiotensina [ACE], medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

[AINE]).

El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración del tratamiento, pero suele ser reversible. El potasio plasmático debe controlarse en pacientes de riesgo.

Gastrointestinal

La inyección de nadroparina cálcica debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración gastrointestinal.

Hematológico

Hemorragia

El sangrado puede ocurrir junto con el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Al igual que con otros anticoagulantes, la inyección de nadroparina cálcica debe usarse con extrema precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia.

El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con la inyección de nadroparina cálcica. Una caída inesperada en el hematocrito o la presión arterial debe conducir a la búsqueda de un sitio de sangrado (ver REACCIONES ADVERSAS, Sangrado).

En la profilaxis o tratamiento de trastornos tromboembólicos venosos y en la prevención de la coagulación durante la hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINE y antiagregantes plaquetarios, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Cuando tales combinaciones no puedan evitarse, se debe realizar un control clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la inyección de nadroparina cálcica se administró en combinación con hasta 325 mg de aspirina por día (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (HIT/trombosis)

Se han notificado casos raros de trombocitopenia, ocasionalmente grave, que puede estar asociada con trombosis arterial o venosa.

Tal diagnóstico debe ser considerado en las siguientes situaciones:

Trombocitopenia

Cualquier reducción significativa en el nivel de plaquetas (30-50% en comparación con el valor inicial)

Empeoramiento de la trombosis inicial durante la terapia

Trombosis que ocurre en el tratamiento

Coagulación intravascular diseminada.

En este caso, se debe interrumpir el tratamiento con nadroparina cálcica inyectable.

Estos efectos son probablemente de naturaleza inmunoalérgica y, en el caso de un primer tratamiento, se informan principalmente entre el día 5 y el día 21 de la terapia, pero pueden ocurrir mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

La trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse de cerca.

La trombocitopenia inducida por heparina puede ocurrir con la administración de nadroparina cálcica inyectable. Su incidencia es desconocida en la actualidad.

Cuando ocurre trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), se debe considerar la sustitución con una clase diferente de antitrombóticos.

Se han notificado casos de trombocitopenia inicial que continúa después de la sustitución de nadroparina por una clase diferente de antitrombóticos.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro tienen un valor limitado en el diagnóstico de la trombocitopenia inducida por heparina.

Plaquetas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, se deben determinar los recuentos de plaquetas antes de comenzar la terapia con la inyección de nadroparina cálcica y, posteriormente, dos veces por semana durante la duración de la terapia.

Se recomienda precaución al administrar la inyección de nadroparina cálcica a pacientes con trombocitopenia congénita o inducida por fármacos, o defectos plaquetarios.

Durante la administración de la inyección de nadroparina cálcica, se requiere especial precaución en caso de trombocitopenia de rápido desarrollo y trombocitopenia grave (<100 000/ μ l).

Un resultado positivo o indeterminado obtenido de pruebas in vitro para anticuerpos antiplaquetarios en presencia de nadroparina cálcica inyectable u otras heparinas de bajo peso molecular y/o heparina contraindicaría la inyección de nadroparina cálcica.

Hepático/Biliar/Pancreático

La inyección de nadroparina cálcica debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Consideraciones perioperatorias

Hematomas espinales/epidurales/ Punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

Ha habido casos de hematomas intraespinales con el uso simultáneo de heparinas de bajo peso molecular y anestesia espinal/epidural o procedimientos de punción espinal que resultaron en parálisis a largo plazo o permanente.

El riesgo de estos eventos puede ser mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores plaquetarios u otros medicamentos que afectan la coagulación, incluida la glicoproteína IIb/IIIa antagonistas

El riesgo también parece aumentar por procedimientos epidurales o espinales traumáticos o repetidos o antecedentes de deformidad espinal.

La inyección de nadroparina cálcica solo debe usarse junto con anestesia espinal/epidural cuando los beneficios terapéuticos para los pacientes superen los posibles riesgos (ver también CONTRAINDICACIONES).

La prescripción concomitante de un bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante debe decidirse después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo/beneficio en las siguientes situaciones:

En pacientes ya tratados con anticoagulantes, los beneficios de un bloqueo neuroaxial deben sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos.

En pacientes que planean someterse a cirugía electiva con bloqueo neuroaxial, los beneficios de la terapia anticoagulante deben sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos.

En el caso de pacientes con punción lumbar espinal, raquianestesia o anestesia epidural, deben transcurrir un mínimo de 12 horas entre la inyección de nadroparina cálcica inyectable a dosis profiláctica o durante 24 horas a dosis de tratamiento y la inserción o retirada del catéter raquídeo/epidural. o aguja.

No se puede hacer una recomendación más específica para el momento de una dosis posterior de HBPM después de la extracción del catéter. La temporización de la siguiente dosis debe basarse en una evaluación de riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

Para pacientes con insuficiencia renal, se pueden considerar intervalos más prolongados y son necesarias consideraciones clínicas adicionales, dado que la eliminación de HBPM es más prolongada; se debe considerar la posibilidad de duplicar el tiempo de extracción de un catéter.

Se debe realizar un seguimiento continuo para detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficits sensoriales y motores (adormecimiento o debilidad en miembros inferiores), disfunción intestinal y/o vesical. Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico de inmediato si experimentan cualquiera de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y tratamiento urgentes, incluida la descompresión de la médula espinal.

Uso en cirugía de rodilla

El riesgo de sangrado en pacientes de cirugía de rodilla que reciben heparinas de bajo peso molecular puede ser mayor que en otros procedimientos quirúrgicos ortopédicos.

Cabe señalar que la hemartrosis es una complicación grave de la cirugía de rodilla. La frecuencia de eventos hemorrágicos observados con la inyección de nadroparina cálcica en

pacientes de cirugía ortopédica se deriva de ensayos clínicos principalmente en pacientes de cirugía de reemplazo de cadera.

El médico debe sopesar los riesgos potenciales con los beneficios potenciales para el paciente al determinar si debe administrar una heparina de bajo peso molecular en esta población de pacientes.

Selección de Pacientes de Cirugía General

Los factores de riesgo asociados con el tromboembolismo venoso posoperatorio después de la cirugía general incluyen antecedentes de tromboembolismo venoso, venas varicosas, obesidad, insuficiencia cardíaca, malignidad, fractura previa de huesos largos de una extremidad inferior, reposo en cama durante más de 5 días antes de la cirugía, duración prevista de la cirugía de más de 30 minutos, edad

60 años o más.

Renal

La inyección de nadroparina cálcica debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Se deben considerar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave que reciben inyección de nadroparina cálcica para tromboprolifaxis, y en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben inyección de nadroparina cálcica para el tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina e infarto de miocardio sin onda Q (ver CONTRAINDICACIONES, ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Insuficiencia Renal, y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal).

Se sabe que la nadroparina se excreta principalmente por vía renal, lo que da como resultado una mayor exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver ACCIÓN Y CONDICIONES CLÍNICAS, FARMACOLOGÍA, Farmacocinética – Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de hemorragia y deben ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es apropiada para pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de sangrado de un paciente individual versus el riesgo de tromboembolismo (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados cuidadosamente porque la vida media de la actividad anti-Xa después de la administración de heparina de bajo peso molecular puede prolongarse en esta población de pacientes (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Piel

Necrosis cutánea

Muy raramente se ha informado necrosis cutánea. Está precedida por púrpura o manchas eritematosas infiltrantes o dolorosas, con o sin signos generales. En tales casos, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Poblaciones Especiales

Se debe tener precaución cuando se administra la inyección de nadroparina cálcica en las siguientes situaciones, ya que pueden estar asociadas con un mayor riesgo de hemorragia:

Insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

Hipertensión arterial severa

Antecedentes de úlcera péptica u otra lesión orgánica que pueda sangrar

Trastorno vascular de la corio-retina

Durante el período postoperatorio después de una cirugía del cerebro, la médula espinal o el ojo

Mujeres embarazadas:

Efectos teratogénicos: Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos o fetotóxicos. Sin embargo, solo hay datos clínicos limitados sobre el paso transplacentario de nadroparina en mujeres embarazadas. Al igual que con otras heparinas de bajo peso molecular, la inyección de nadroparina cálcica no debe usarse en mujeres embarazadas a menos que los beneficios terapéuticos para las pacientes superen los posibles riesgos.

Ha habido informes de anomalías congénitas en bebés nacidos de mujeres que recibieron HBPM durante el embarazo, incluidas anomalías cerebrales, anomalías en las extremidades, hipospadias, malformación vascular periférica, displasia fibrótica y defectos cardíacos. No se ha establecido una relación causal ni se ha demostrado que la incidencia sea mayor que en la población general.

Efectos no teratogénicos: Ha habido informes posteriores a la comercialización de muerte fetal cuando las mujeres embarazadas recibieron HBPM. No se ha establecido la causalidad de estos casos. Las mujeres embarazadas que reciben anticoagulantes, incluida la inyección de nadroparina cálcica, tienen un mayor riesgo de sangrado.

La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio y puede conducir a la muerte de la madre y/o el feto.

Las mujeres embarazadas que reciben la inyección de nadroparina cálcica deben ser monitoreadas cuidadosamente.

Las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil deben ser informadas del peligro potencial para el feto y la madre si se administra la inyección de nadroparina cálcica durante el embarazo.

También hay informes posteriores a la comercialización de trombosis de válvulas protésicas en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mientras reciben heparinas de bajo peso molecular para la trombopprofilaxis.

Estos eventos llevaron a la muerte materna o intervenciones quirúrgicas.

Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas parecen tener un riesgo extremadamente alto de tromboembolismo.

Se ha informado una incidencia de tromboembolismo cercana al 30% en estos pacientes, en algunos casos incluso con una aparente anticoagulación adecuada a las dosis de tratamiento de heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada. Cualquier intento de anticoagular a estos pacientes normalmente solo debe ser realizado por médicos con conocimientos y experiencia documentados en esta área clínica.

No existen estudios clínicos sobre el efecto de la nadroparina sobre la fertilidad.

Mujeres lactantes: No se sabe si la nadroparina se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda el uso de nadroparina durante la lactancia.

Pediatría (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de la inyección de nadroparina cálcica en niños.

Geriatría (> 65 años de edad): Los pacientes geriátricos que reciben heparinas de bajo peso molecular tienen un mayor riesgo de hemorragia.

Se recomienda prestar especial atención a la dosificación y los medicamentos concomitantes, especialmente las preparaciones antiplaquetarias.

Evaluación de la función renal antes de la dosificación y seguimiento estrecho de pacientes ancianos con bajo peso corporal (es decir, < 45 kg) y aquellos predispuestos a una función renal disminuida (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Uso en Insuficiencia Renal).

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Dado que el uso de la inyección de nadroparina cálcica puede estar asociado con un aumento de las transaminasas hepáticas, se debe considerar esta observación cuando se evalúen las pruebas de función hepática (ver REACCIONES ADVERSAS, Hepático/Biliar).

La nadroparina solo tiene un efecto de prolongación moderado en los ensayos de tiempo de coagulación, como el TTPA o el tiempo de trombina. Para el control de laboratorio del efecto, se recomiendan métodos anti-Xa.

La prolongación clínicamente significativa del TTPA durante la hemodiálisis o el tratamiento de la tromboflebitis venosa profunda aguda con nadroparina cálcica inyectable solo debe utilizarse como indicación de sobredosis. Los aumentos de dosis destinados a prolongar el TTPA en la misma medida que con la heparina no fraccionada podrían causar sobredosis y hemorragia.

La inyección de nadroparina cálcica se administra por vía subcutánea y, por lo tanto, el nivel de actividad anti-factor Xa del paciente individual no permanecerá dentro del rango que se esperaría con heparina no fraccionada mediante infusión intravenosa continua durante todo el intervalo de dosificación. El nivel plasmático máximo de antifactor Xa se produce aproximadamente 4 horas después de la administración subcutánea. El nivel máximo después de una dosis de 171 UI/kg de anti-Xa es de 1,2 a 1,8 UI/ml y después de una dosis de 86 UI/kg de anti-Xa es de 0,5 a 1,1 UI/ml. El nivel de equilibrio se alcanza el día 6.

La inyección de nadroparina cálcica debe administrarse según las indicaciones (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Al igual que con todos los agentes antitrombóticos, existe riesgo de hemorragia sistémica con la administración de nadroparina cálcica inyectable.

Se debe tener cuidado con el uso de la inyección de nadroparina cálcica en el tratamiento de dosis altas de pacientes recién operados.

Después de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas. Esto se puede hacer mediante un examen físico regular de los pacientes, una estrecha observación del drenaje quirúrgico y mediciones periódicas de hemoglobina y determinaciones anti-factor Xa.

Con dosis profilácticas normales, la inyección de nadroparina cálcica no modifica las pruebas de coagulación global de tromboplastina parcial activada (TTPA), tiempo de protrombina (PT) y tiempo de coagulación de trombina (TT). Por lo tanto, el tratamiento no puede ser monitoreado con estas pruebas.

En dosis más altas, pueden ocurrir aumentos en APTT y ACT. Los aumentos en APTT y ACT no se correlacionan linealmente con el aumento de la actividad antitrombótica de nadroparina y, por lo tanto, no son adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la inyección de nadroparina cálcica.

Efectos secundarios

Común:

Sangrado

Decoloración púrpura o rojiza, o dolor y hematomas alrededor del lugar de la inyección

Sangrado en el sitio de la inyección y/o del sitio quirúrgico

Poco común

Sangrado de encías al cepillarse los dientes

Extraño

Reacciones alérgicas:

Erupción cutánea, picor en la piel, hinchazón de la cara (boca, labios y/o lengua) o garganta, acompañada de dificultad para respirar, hablar o tragar (signos de angioedema)

Ruptura de la piel en el lugar de la inyección.

Propiedades toxicológicas

Toxicidad aguda

Los valores de la dosis letal media (DL50) de nadroparina después de la administración intravenosa en ratas y conejos son >1000 mg/kg tanto en machos como en hembras. Los valores LD50 de nadroparina después de s.c. administración en rata y conejo son >1000 mg/kg y >200 mg/kg respectivamente. (Las dosis clínicas son inferiores a 3 mg/kg/día).

Toxicidad crónica

Administración diaria de s.c. nadroparina (2,5, 10 o 40 mg/kg/día) en ratas durante un período de 26 semanas provocó una reacción hemorrágica local en animales que recibieron >10 mg/kg/día. Los cambios en los perfiles hematológicos y bioquímicos fueron consistentes con la actividad farmacológica de nadroparina; no hubo hallazgos inesperados. No hubo reducción del contenido de calcio de los huesos. La dosis sin efecto fue de 2,5 mg/kg/día.

En perros a los que se les administró repetidamente s.c. dosis de nadroparina (2,5, 10 o 40 mg/kg/día), se produjo un gran hematoma en los que recibieron 40 mg/kg/día. En perros que recibieron nadroparina IV durante 26 semanas (5, 15 o 50 mg/kg/día), no ocurrieron eventos toxicológicos significativos; los resultados fueron similares a los de la administración de heparina no fraccionada. Se observó un aumento en el peso del hígado pero sin cambios morfológicos.

Estudios de reproducción

Diario s.c. se administraron dosis de 0, 2,5, 10 y 40 mg/kg/día de nadroparina a ratas. No se observaron efectos sobre la fertilidad o el rendimiento de apareamiento. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, la fertilidad y el desempeño reproductivo de la generación F1, o efectos en la descendencia F2, aparte de la reducción del aumento de peso y el retraso en algunas pruebas de desarrollo en la descendencia de madres tratadas con 40 mg/kg/día (equivalente a hasta alrededor de 4500 UI/kg).

A niveles de dosis de nadroparina cálcica que producen signos de toxicidad materna (40 mg/kg/día), no se encontraron efectos teratogénicos en ratas o conejos.

Efectos indeseables:

Resumen de reacciones adversas a medicamentos

Sangrado

Como con cualquier tratamiento antitrombótico, pueden ocurrir manifestaciones hemorrágicas. Los hematomas pequeños en el lugar de la inyección son un efecto secundario muy común con la inyección de nadroparina cálcica (nadroparina cálcica), que ocurre con una frecuencia de menos del 5 % con dosis más bajas (profilaxis) y más del 10 % con dosis más altas (tratamiento).

En algunos casos, puede notarse la aparición de nódulos firmes que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días. Las manifestaciones hemorrágicas en varios sitios son muy comunes, y más frecuentes en pacientes con otros factores de riesgo.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores durante el tratamiento con inyección de nadroparina cálcica ha sido baja y, en general, no difirió de la observada con heparina no fraccionada. Los pacientes que toman nadroparina cálcica inyectable corren el riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas graves cuando los niveles plasmáticos de antifactor Xa se aproximan a 2,0 UI/ml.

Otros factores de riesgo asociados con el sangrado durante el tratamiento con heparinas incluyen enfermedades concurrentes graves, consumo excesivo crónico de alcohol, uso de medicamentos inhibidores de plaquetas, insuficiencia renal, edad y, posiblemente, sexo femenino.

Las petequias o la formación de hematomas con facilidad pueden preceder a una hemorragia franca. El sangrado puede variar desde un hematoma local menor hasta una hemorragia mayor. Los primeros signos de sangrado pueden incluir epistaxis, hematuria o melena. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio y ser difícil de detectar, por ejemplo, sangrado retroperitoneal. El sangrado también puede ocurrir en los sitios quirúrgicos.

Se han notificado hemorragias graves, incluidas hemorragias retroperitoneales o intracraneales, en asociación con el uso de nadroparina cálcica inyectable, que en algunos casos provocaron la muerte.

Hepático/Biliar

Se ha observado comúnmente una elevación significativa pero transitoria de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) con la inyección de nadroparina cálcica. Este es un hallazgo consistente con todos los miembros de la clase de las HBPM, así como con la heparina no fraccionada.

El mecanismo asociado con el aumento de los niveles de transaminasas hepáticas no ha sido dilucidado. No se ha observado daño hepático irreversible consistente. El tiempo para que los niveles de transaminasas vuelvan a la normalidad después de la última dosis de la inyección de nadroparina cálcica varía según la dosis y el paciente individual.

Reacciones adversas a medicamentos en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, es posible que las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos no reflejen las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con los medicamentos y para aproximar las tasas.

Esquelético

Se ha informado que el uso de heparinas de bajo peso molecular durante períodos prolongados está asociado con el desarrollo de osteopenia.

Sistema inmunitario

En raras ocasiones se ha observado trombocitopenia grave mediada por mecanismos inmunológicos con el uso de nadroparina cálcica inyectable, lo que resulta en trombosis o tromboembolismo arterial y/o venoso.

La trombocitopenia (incluida la trombocitopenia inducida por heparina), la trombocitosis, la erupción cutánea, las reacciones alérgicas y la necrosis cutánea son raras y ocurren con todas las HBPM.

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilactoides, con heparina no fraccionada y HBPM. La inyección de nadroparina cálcica debe suspenderse en pacientes que muestren respuestas alérgicas locales o sistémicas.

Sanguíneo y Linfático

Se han observado casos muy raros de eosinofilia, sin embargo, han sido reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Piel y Tejido Subcutáneo

Es muy común que se produzca un pequeño hematoma en el lugar de la inyección. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un encapsulamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días. Las reacciones en el lugar de la inyección son comunes.

La calcinosis ocurre raramente en el sitio de la inyección y es más frecuente en pacientes con un producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

Muy raramente puede ocurrir necrosis cutánea, generalmente en el sitio de inyección (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Esto se ha informado tanto con heparina no fraccionada como con heparinas de bajo peso molecular. Está precedida por púrpura o manchas eritematosas infiltrantes o dolorosas, con o sin signos generales. En tales casos, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Endocrino

Hipoaldosteronismo inducido por heparina reversible que puede estar asociado con hiperpotasemia y/o hiponatremia, particularmente en pacientes en riesgo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hiperpotasemia).

Sistema reproductivo

Se han observado casos muy raros de priapismo.

Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

Se informaron los siguientes eventos durante el uso posterior a la aprobación de la inyección de nadroparina cálcica. Debido a que estos eventos son informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la inyección de nadroparina cálcica.

Piel y Tejido Subcutáneo

Los efectos secundarios raros incluyen erupción cutánea, urticaria, eritema y prurito.

Interacciones medicamentosas

Interacciones fármaco-fármaco

La inyección de nadroparina cálcica (nadroparina cálcica) debe usarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos, dextranos, inhibidores plaquetarios y agentes trombolíticos. La aspirina, a menos que esté contraindicada, se recomienda en pacientes tratados por angina inestable y/o infarto de miocardio sin onda Q como terapia concomitante (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Tromboprolifaxis en cirugía general

(Nadroparina cálcica: 9.500 anti-Xa UI/mL)

Solo diario s.c. inyecciones de 2.850 UI anti-Xa (0,3 ml):

La primera dosis debe administrarse de 2 a 4 horas antes de la cirugía y luego una vez al día en los días siguientes.

El tratamiento debe continuar durante al menos 7 días.

En todos los casos, la profilaxis debe continuar durante todo el período de riesgo y al menos hasta que el paciente deambule activamente o ya no esté en riesgo de trombosis venosa profunda.

Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica (por ejemplo, cirugía de reemplazo de cadera)

(Nadroparina cálcica: 9.500 anti-Xa IU/mL)

Solo diario s.c. las dosis deben ajustarse de acuerdo con el peso corporal del paciente, de la siguiente manera:

38 anti-Xa IU/kg administradas 12 horas antes de la cirugía (si en opinión del médico los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales),

38 IU anti-Xa/kg administradas 12 horas después de finalizada la cirugía,

38 anti-Xa IU/kg readministrados diariamente, hasta el día 3 posoperatorio incluido,

57 anti-Xa IU/kg administrados a partir del Día 4 postoperatorio.

El tratamiento debe continuar durante al menos 10 días y debe continuar en todos los casos durante todo el período de riesgo y al menos hasta que el paciente deambule activamente.

A modo de ejemplo, se recomiendan las siguientes dosis en función del peso corporal del paciente:

Body weight	9,500 anti-Xa IU/mL	
	Volume (ml) 12 hours before and after surgery, and then once daily to post-operative Day 3.	Volume (mL) as of Day 4
< 50 kg	0.2 mL	0.3 mL
50-69 kg	0.3 mL	0.4 mL
≥ 70 kg	0.4 mL	0.6 mL

Tratamiento de la trombosis venosa profunda

Para pacientes con mayor riesgo de sangrado, una dosis de 86 anti-Xa IU/kg s.c.

Se recomienda dos veces al día.

Los niveles esperados de anti-Xa en plasma durante la inyección s.c. el tratamiento sería de 0,2 a 0,4 IU/ml de anti-Xa antes de la inyección y de 0,5 a 1,1 IU/ml de anti-Xa 3-4 horas después de la inyección.

El seguimiento de la actividad de nadroparina se realiza mediante un ensayo funcional para anti-Xa 3-4 horas después de la inyección.

A modo de ejemplo, se recomiendan las siguientes dosis en función del peso corporal del paciente:

Body weight	9,500 anti-Xa IU/mL
	Volume per injection, twice daily for a usual duration of 10 days
40-49 kg	0.4 mL
50-59 kg	0.5 mL
60-69 kg	0.6 mL
70-79 kg	0.7 mL
80-89 kg	0.8 mL
≥90 kg	0.9 mL

El seguimiento de la actividad de nadroparina se realiza mediante un ensayo funcional para anti-Xa 3-4 horas después de la inyección.

La terapia concomitante con anticoagulantes orales (incluidos los antagonistas de la vitamina K) debe iniciarse de inmediato a menos que esté contraindicado.

La terapia con inyección de nadroparina cálcica debe continuar hasta que la relación INR esté dentro del rango terapéutico, generalmente una duración de 10 días.

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q (9.500 anti-Xa UI/mL)

La inyección de nadroparina cálcica debe administrarse por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) en combinación con AAS hasta 325 mg por día.

La dosis inicial debe administrarse como un bolo intravenoso de 86 UI de anti-Xa/kg seguido de inyecciones subcutáneas de 86 UI de anti-Xa/kg.

Los niveles esperados de anti-Xa en plasma durante el tratamiento subcutáneo serían < 0,4 UI/ml de anti-Xa antes de la inyección y < 1,2 UI/ml de anti-Xa 3-4 horas después de la inyección.

La duración habitual del tratamiento es de 6 días con una dosis ajustada al peso corporal como se muestra a continuación:

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Peso corporal	9,500 anti-Xa IU/mL, volume of	
	Initial IV bolus	SC injections (every 12 hours)
< 50 kg	0.4 mL	0.4 mL
50-59 kg	0.5 mL	0.5 mL
60-69 kg	0.6 mL	0.6 mL
70-79 kg	0.7 mL	0.7 mL
80-89 kg	0.8 mL	0.8 mL
90-99 kg	0.9 mL	0.9 mL
≥ 100 kg	1.0 mL	1.0 mL

Prevención de la coagulación durante la hemodiálisis (9.500 anti-Xa UI/mL)

Solo los pacientes con insuficiencia renal crónica, sin otros factores de riesgo de hemorragia, participaron en el ensayo clínico, y las siguientes recomendaciones de dosificación son para esa población de pacientes:

Se requiere la optimización de la dosis para cada paciente individual (diferentes circuitos y membranas de diálisis producen diferentes estímulos de coagulación, y existe variabilidad entre pacientes).

En pacientes sin riesgo de hemorragia: dosis única de aproximadamente 65 UI anti-Xa/kg en la vía arterial al inicio de cada sesión, durante una sesión de 4 horas o menos. Esta dosis normalmente produce niveles plasmáticos de anti-Xa en el rango de 0,5-1,0 UI/mL de anti-Xa.

Se puede administrar una dosis adicional durante las sesiones que duren más de 4 horas.

Las dosis en sesiones de diálisis posteriores deben ajustarse según sea necesario.

A modo de ejemplo, se recomiendan las siguientes dosis en función del peso corporal del paciente:

Body weight	9,500 anti-Xa IU/mL, volume injected into the arterial line at the start of dialysis
< 50 kg	0.3 mL
50-69 kg	0.4 mL
≥ 70 kg	0.6 mL

En pacientes con mayor riesgo de hemorragia: las sesiones de diálisis pueden realizarse utilizando dosis reducidas a la mitad.

Se puede administrar una dosis adicional más pequeña durante la diálisis para sesiones que duren más de 4 horas.

La dosis en las siguientes sesiones de diálisis debe ajustarse según sea necesario para lograr niveles plasmáticos dentro del rango de 0,2 - 0,4 anti-Xa IU/mL.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis para detectar signos de sangrado o coágulos en la sesión de diálisis.

Consideraciones de dosificación

Uso en insuficiencia renal

El riesgo de hemorragia aumenta con la insuficiencia renal.

El beneficio y el riesgo deben evaluarse cuidadosamente antes de la administración de la inyección de nadroparina cálcica a pacientes con insuficiencia renal.

Se ha demostrado que la administración de HBPM a pacientes con insuficiencia renal prolonga la actividad anti-Xa, especialmente en aquellos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), lo que aumenta el riesgo de hemorragia.

Todos los pacientes con insuficiencia renal tratados con HBPM deben ser monitoreados continuamente.

La dosis debe ser individualizada y ajustada.

La actividad anti-factor Xa circulante debe controlarse de cerca para ajustar la dosis administrada.

Profilaxis de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La insuficiencia renal moderada y grave se asocia con una mayor exposición a la nadroparina. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de tromboembolismo y hemorragia.

Si el médico prescriptor considera apropiada una reducción de la dosis, teniendo en cuenta los factores de riesgo individuales de hemorragia y tromboembolismo en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml/min y menor a 50 ml/min), la dosis debe reducirse en un 25 a 33%.

La dosis debe reducirse entre un 25 y un 33 % en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

No se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La insuficiencia renal moderada y grave se asocia con una mayor exposición a la nadroparina. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de tromboembolismo y hemorragia.

Si el médico prescriptor considera apropiada una reducción de la dosis, teniendo en cuenta los factores de riesgo individuales de hemorragia y tromboembolismo en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml/min y menor a 50 ml/min), la dosis debe reducirse en un 25 a 33%.

La inyección de nadroparina cálcica está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

La inyección de nadroparina cálcica son soluciones estériles para inyección subcutánea en la pared abdominal anterolateral, con dosis posteriores que se administran alternativamente, en los lados derecho e izquierdo de la pared abdominal.

El muslo puede usarse como un sitio alternativo.

Para evitar la pérdida de la solución cuando se utilizan jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse por completo de forma perpendicular en un pliegue de piel pellizcado, que debe sujetarse con cuidado pero con firmeza hasta que se complete la inyección.

No se debe frotar el lugar de la inyección.

La inyección de nadroparina cálcica debe inspeccionarse visualmente antes de su uso para detectar partículas y decoloración. Si se nota algún cambio visual, la solución debe desecharse.

Se debe tener cuidado para garantizar el uso de la formulación correcta al usar estos productos.

Dado el alto grado de biodisponibilidad de la nadroparina cálcica por vía subcutánea (aproximadamente 98%), no es necesaria la utilización de la vía intravascular salvo para hemodiálisis.

La inyección de nadroparina cálcica no debe administrarse por vía intramuscular.

Deben seguirse las recomendaciones específicas con respecto al momento de la dosificación de nadroparina en torno a la anestesia raquídea/epidural o la punción raquídea lumbar.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La inyección de nadroparina cálcica (nadroparina cálcica) debe usarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos, dextranos, inhibidores plaquetarios y agentes trombolíticos.

La aspirina, a menos que esté contraindicada, se recomienda en pacientes tratados por angina inestable y/o infarto de miocardio sin onda Q como terapia concomitante (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones de drogas y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones fármaco-laboratorio

Consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: control y pruebas de laboratorio.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la inyección de nadroparina cálcica (nadroparina cálcica), o cualquiera de sus componentes, o a otras heparinas de bajo peso molecular y/o heparina.

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente confirmada o sospechada (trombocitopenia grave de aparición tardía), o en pacientes en los que una prueba de agregación plaquetaria in vitro en presencia de nadroparina es positiva.

Endocarditis infecciosa aguda.

Sangrado activo o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos de la hemostasia.

Principales trastornos de la coagulación de la sangre.

Tendencia hemorrágica generalizada u otras condiciones que impliquen un mayor riesgo de sangrado.

Lesiones orgánicas propensas a sangrar (como úlceras gástricas o duodenales activas).

Evento cerebrovascular hemorrágico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Ver Advertencias y Precauciones de uso.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La sobredosis accidental después de la administración de la inyección de nadroparina cálcica (nadroparina cálcica) puede provocar complicaciones hemorrágicas. La inyección de nadroparina cálcica debe suspenderse de inmediato, al menos temporalmente, en casos de un exceso de dosis significativo. Las hemorragias menores, rara vez requieren un tratamiento específico y, por lo general, basta con reducir o retrasar las dosis posteriores de nadroparina.

El uso de sulfato de protamina debe considerarse solo en casos graves. La inyección intravenosa lenta de sulfato de protamina neutraliza en gran medida el efecto anticoagulante de la nadroparina, pero permanecerá cierta actividad anti-Xa.

La cantidad de protamina a inyectar debe tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la inyección de heparina, y puede ser apropiado reducir la dosis de protamina. La dosis de protamina debe ser igual a la dosis de la inyección de nadroparina cálcica utilizada, sobre una base de mg a mg. Se puede administrar una segunda perfusión de 0,5 mg de protamina por inyección de 1 mg de nadroparina cálcica si el TTPA medido de 2 a 4 horas después de la primera perfusión sigue siendo prolongado.

Se debe medir el recuento de plaquetas y otros parámetros de coagulación.

Se debe tener especial cuidado para evitar la sobredosis de sulfato de protamina. La administración de sulfato de protamina puede provocar reacciones hipotensivas y anafilactoides graves. Debido a que se han informado reacciones fatales, que a menudo se asemejan a la anafilaxia, con el sulfato de protamina, debe administrarse solo cuando el equipo de reanimación y el tratamiento del shock anafiláctico estén fácilmente disponibles.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AB06

Grupo farmacoterapéutico: B: Sangre y órganos formadores de sangre, B01: Agentes antitrombóticos, B01A: Agentes antitrombóticos, B01AB: Grupo de la heparina.

El efecto farmacodinámico de nadroparina parece estar principalmente relacionado con su actividad anti-Xa a aproximadamente 90 UI/mg (rango de 85 a 110 UI/mg), con actividad

anti-IIa a aproximadamente 27 UI/mg. La proporción de actividad anti-Xa a anti-IIa para la nadroparina es de aproximadamente 3,5:1, mientras que para la heparina es de 1:1.

La presencia de nadroparina no se mide directamente en el torrente sanguíneo, sino su efecto sobre los mecanismos de coagulación, es decir, el nivel de actividad anti-Xa.

Mecanismo de acción

La nadroparina cálcica es una heparina de bajo peso molecular (HBPM). Es una mezcla heterogénea de cadenas de glicosaminoglicanos de polisacáridos sulfatados. La nadroparina cálcica se obtiene mediante la despolimerización de la heparina sódica de la mucosa porcina, seguida de extracción/purificación y conversión a sal cálcica. El peso molecular medio de la nadroparina es de aproximadamente 4300 daltons; El 75-95% de las cadenas de glicosaminoglicanos tienen pesos moleculares en el rango de 2000 a 8000 dalton. La nadroparina está compuesta por moléculas con y sin un pentasacárido específicamente caracterizado, que es el sitio específico para la unión de alta afinidad a la proteína plasmática antitrombina III (ATIII). Esta unión conduce a una inhibición acelerada del factor Xa, que representa la mayor parte del efecto antitrombótico de la nadroparina. Otras propiedades que no dependen de la ATIII también pueden contribuir a la actividad antitrombótica, pero no se ha determinado la contribución relativa de estas acciones. Estos incluyen la estimulación del inhibidor de la vía del factor tisular TFPI, la activación de la fibrinólisis a través de la liberación directa del activador del plasminógeno tisular de las células endoteliales y la modificación de los parámetros hemorreológicos (disminución de la viscosidad de la sangre y aumento de la fluidez de la membrana de plaquetas y granulocitos).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de nadroparina se ha evaluado midiendo la actividad anti-Xa.

Summary of Mean (SD) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers

Dose	AUC (anti-Xa IU•hr/mL)	C _{max} (anti-Xa IU/mL)	T _{max} (hrs)	T _{1/2} (hrs)
41 anti-Xa U/kg s.c.	5.08±1.22	0.61±0.15	3.42±1.17	3.79±1.49
166 anti-Xa U/kg once daily x 10 days	15.1±2.3	1.34±0.15	4.67±1.1	11.2±8.0

Absorción: En los estudios farmacocinéticos se observó una relación lineal entre la dosis de nadroparina y la actividad anti-Xa en plasma. Las concentraciones máximas de nadroparina se alcanzan de 3 a 6 horas después de la inyección subcutánea. El estado estacionario se alcanza el día 6. Después de la inyección subcutánea, la biodisponibilidad de nadroparina es de alrededor del 89 %.

La prolongación máxima del TTPA y del tiempo de trombina se produce aproximadamente a las 4 horas. Después de la administración subcutánea de dosis profilácticas (2850 UI) de nadroparina en voluntarios sanos, el TTPA máximo y el tiempo de trombina aumentaron en 2 segundos insignificantes a las 4 horas, y el TTPA volvió al valor inicial a las 8 horas. Después de la administración de las dosis de tratamiento, el APTT solo se prolongó ligeramente (1,2 veces el valor de control; con heparina no fraccionada, los valores de APTT en dosis curativas apuntan a obtener 1,5-2,5 veces el valor de control).

Distribución: El volumen medio de distribución en humanos se estima en 3,59 L.

Metabolismo: La farmacocinética de nadroparina es lineal en un amplio rango de dosis. La vida media en voluntarios sanos oscila entre aproximadamente 3,5 horas y 11,2 horas después de la administración subcutánea.

Eliminación: Aunque la actividad anti-Xa persiste durante al menos 18 horas después de la inyección, la vida media de eliminación es de aproximadamente 3,5 horas. La eliminación de nadroparina es principalmente por mecanismos renales no saturables, aunque datos recientes sugieren que el metabolismo hepático puede ocurrir antes de la eliminación renal.

Poblaciones y condiciones especiales

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la inyección de nadroparina cálcica en niños.

Geriatría: En un pequeño estudio en sujetos geriátricos masculinos y femeninos con función renal normal (n=6 por sexo, rango de edad 59-69), el pico anti-Xa medio y la exposición total fueron 22 y 45 % más altos, respectivamente, que observado en un estudio similar en voluntarios sanos. Los valores medios de vida media para la actividad anti-Xa fueron similares entre los dos estudios. La función renal generalmente disminuye con la edad, por lo que la eliminación de la actividad anti-Xa de nadroparina puede ser más lenta en sujetos geriátricos (consulte Farmacocinética, Insuficiencia renal a continuación). Se debe considerar la posibilidad de insuficiencia renal en este grupo de edad y ajustar la dosis en consecuencia.

Los pacientes geriátricos que reciben heparinas de bajo peso molecular tienen un mayor riesgo de hemorragia. Se recomienda prestar especial atención a la dosificación y los medicamentos concomitantes, especialmente las preparaciones antiplaquetarias. Se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes de edad avanzada con bajo peso corporal (es decir, < 45 kg) y aquellos predispuestos a una función renal disminuida (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia renal: En un estudio clínico que investiga la farmacocinética de nadroparina administrada por vía intravenosa en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (valores de depuración de creatinina < 10 ml/min, 10-20 ml/min, 30-50 ml/min y 75-200 ml/min), se encontró una correlación entre el aclaramiento de nadroparina y el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 36-43 ml/min), tanto el AUC medio como la vida media aumentaron en un 52 y un 39 %, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. En estos pacientes, el aclaramiento plasmático medio de nadroparina se redujo al 63 % de lo normal. En el estudio se observó una amplia variabilidad interindividual. En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10 a 20 ml/min), tanto el AUC medio como la vida media aumentaron en un 95 y un 112 %, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia renal grave se redujo al 50% del observado en pacientes con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 3 a 6 ml/min) en hemodiálisis, tanto el AUC medio como la vida media aumentaron en un 62 y un 65 %, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático en pacientes en hemodiálisis con insuficiencia renal grave se redujo al 67 % del observado en pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de nadroparina. Dado que la insuficiencia hepática se asocia con un mayor riesgo de hemorragia, se debe tener precaución al administrar nadroparina a estos pacientes.

Género: En dos estudios de 12 voluntarios sanos jóvenes o geriátricos, hombres y mujeres, no hubo diferencias de sexo clínicamente significativas en la farmacocinética de nadroparina.

Raza: No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de nadroparina.

Polimorfismo genético: No se ha estudiado el efecto de los polimorfismos genéticos sobre la farmacocinética de nadroparina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de febrero de 2025.