

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FRAXIPARINE® (Nadroparina cálcica)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección SC e intravascular en hemodiálisis
<b>Fortaleza:</b>	9500UI/mL
<b>Presentación:</b>	Inyección SC e intravascular en hemodiálisis
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ASPEN LABS S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
<b>Fabricante, país:</b>	ASPEN NOTRE DAME DE BONDEVILLE, Notre Dame de Bondeville, Francia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-018-B01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	16 de febrero de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
nadroparina cálcica	9500 UI
Hidróxido de sodio c.s.p.	
Ácido clorhídrico c.s.p	
Agua para inyección c.s.p	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses

### Indicaciones terapéuticas:

Esta heparina es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Sus indicaciones son las siguientes:

Profilaxis de los trastornos tromboembólicos, especialmente

En pacientes que tienen una afección médica aguda (como una insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones severas o enfermedades reumáticas) y cuya movilidad es reducida, con riesgo tromboembólico venoso elevado;

Enfermedad tromboembólica venosa en cirugía, en situaciones de riesgo moderado o alto.

Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante hemodiálisis (en general sesiones con una duración  $\leq$  4 horas);

Tratamiento curativo de las trombosis venosas profundas constituidas;

Tratamiento de la angina de pecho inestable y del infarto al miocardio sin onda Q en la fase aguda, en asociación con aspirina.

### Contraindicaciones:

La nadroparina está contraindicada en las siguientes situaciones:

Hipersensibilidad a la nadroparina o a uno de los excipientes.

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (o TIH) grave de tipo II inducida bajo heparina no fraccionada o bajo heparina de bajo peso molecular o

cualquier otro antecedente de trombocitopenia con la nadroparina (ver sección 4.4 Precauciones de uso);

Manifestaciones o tendencias hemorrágicas relacionadas con problemas de la hemostasia (las coagulaciones intravasculares diseminadas pueden ser una excepción a esta regla cuando no están relacionadas con un tratamiento por heparina – ver sección Precauciones de uso);

Lesión orgánica susceptible de sangrado (como una úlcera gastroduodenal evolutiva);

Accidente vascular cerebral hemorrágico,

En ausencia de datos, en caso de insuficiencia renal severa (definida por un aclaramiento de la creatinina  $<30$  ml/min según la estimación de la fórmula de Cockcroft), en dosis curativas en el tratamiento de las trombosis venosas profundas, eventos tromboembólicos, de la angina de pecho inestable y del infarto al miocardio sin onda Q fuera de la indicación durante la hemodiálisis.

Además, una anestesia peridural o una anestesia raquídea jamás debe efectuarse al momento de un tratamiento curativo por HBPM,

Las formas multidosis contienen alcohol bencílico y no deberían, entonces, utilizarse en niños menores de 3 años;

Endocarditis infecciosa aguda (fuera de ciertas cardiopatías embolígenas).

En dosis curativas, este medicamento GENERALMENTE NO SE ACONSEJA en los siguientes casos:

Accidente vascular cerebral isquémico extendido a la fase aguda, con o sin trastornos de la conciencia. Cuando el accidente vascular cerebral es de origen embólico, el plazo por respetar es de 72 horas. Sin embargo, la prueba de la eficacia de las HBPM en dosis curativas no se han establecido hasta la fecha, cualesquiera que sean las causas, la envergadura y la severidad clínica del infarto cerebral;

La utilización de la nadroparina no se aconseja generalmente en casos de insuficiencia renal de leve a moderada. Sin embargo, si su utilización se juzga necesaria en estas situaciones, conviene de:

Si el prescriptor estima que una reducción de la dosis es apropiada, considerando los factores de riesgo de sangrados y de eventos tromboembólicos en los pacientes que tienen una insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina  $>30$  y  $<50$  ml/min), la dosis debe reducirse de 25% a 33% (ver secciones Posología, Advertencias, Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas),

La reducción de dosis no es necesaria en casos de insuficiencia renal ligera (aclaramiento de la creatinina superior o igual a 50 ml/min) (ver sección Posología).

Además, este medicamento en dosis curativas GENERALMENTE NO SE ACONSEJA, en todos los individuos de cualquier edad, en asociación con (ver sección Interacciones):

El ácido acetilsalicílico en dosis analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias,

Los AINES (vía general),

El dextrán 40 (vía parental).

En dosis preventiva, este medicamento GENERALMENTE NO SE ACONSEJA en los siguientes casos:

Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina del orden de 30 ml/min, según la estimación de la fórmula de Cockcroft). Sin embargo, si su utilización se juzga necesaria en esta situación y si el prescriptor estima que una reducción de dosis es apropiada, considerando los factores de riesgos individuales de sangrados y eventos tromboembólicos, la dosis debe reducirse de 25% a 33% (ver secciones Posología, Advertencias y Farmacocinética.).

En las primeras 24 horas que siguen a una hemorragia intracerebral.

Además, este medicamento en dosis preventivas GENERALMENTE NO SE ACONSEJA en individuos con más de 65 años, en asociación con (Ver sección de Interacciones):

El ácido acetilsalicílico en dosis analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias,

Los AINES (vía general),

El dextrán 40 (vía parental).

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Aun cuando las diferentes especialidades de heparinas de bajo peso molecular tengan concentraciones expresadas en unidades internacionales anti-Xa, su eficacia no se limita únicamente a esta actividad anti-Xa. Sería peligroso sustituir el esquema posológico de una HBPM por otro esquema de HBPM o por otro de polisacárido de síntesis, cada esquema siendo validado por estudios clínicos específicos. Hay que ser, entonces, especialmente vigilantes y respetar el modo de uso específico de cada una de las especialidades.

**Advertencias especiales****Riesgo hemorrágico**

Es imperativo respetar los esquemas terapéuticos recomendados (posologías y duraciones de tratamiento). De lo contrario, se pueden observar accidentes hemorrágicos, sobre todo en individuos de riesgo (individuos de edad avanzada, con insuficiencia renal...).

Los accidentes hemorrágicos graves se observan especialmente:

En el individuo de edad avanzada, especialmente por el hecho del deterioro de la función renal relacionada con la edad,

En caso de insuficiencia renal,

En caso de peso inferior a 40 kg,

En caso de tratamiento prolongado más allá de la duración promedio recomendada de 10 días,

En caso de no respetar las modalidades terapéuticas recomendadas (especialmente los períodos de duración de tratamiento y adaptación de la dosis en función del peso para los tratamientos curativos),

En caso de asociación con medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia (ver sección Interacciones).

En todos los casos, es indispensable una vigilancia particular en los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal, así como en caso de tratamiento prolongado más allá de 10 días.

Para detectar una acumulación, puede ser útil una medida de la actividad anti-Xa en ciertos casos (ver Precauciones de uso/Vigilancia biológica).

**Riesgo de trombopenia inducida por heparina (TIH)**

Es imperativa la vigilancia regular del recuento plaquetario por todo el tiempo que dure el tratamiento debido al riesgo de trombopenia inducida por heparina (TIH).

Se han reportado raros casos de TIH, a veces severos, que pueden asociarse a una trombosis arterial o venosa.

Tal diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

Una trombopenia,

Una disminución significativa de la cantidad de plaquetas (de 30% a 50% con relación al valor de base) y/o una cantidad de plaquetas  $< 150.000/\text{mm}^3$  (o 150 Giga/L),

Una trombosis que ocurre durante el tratamiento (flebitis, embolia pulmonar, isquemia aguda de los miembros inferiores, incluso un infarto al miocardio o un accidente vascular cerebral isquémico),

Una agravación de la trombosis inicial durante el tratamiento,

Una coagulación intravascular diseminada.

En este caso, es necesario pensar sistemáticamente en una trombopenia inducida por heparina (TIH) y realizar de urgencia un conteo de plaquetas (ver Precauciones de uso). El tratamiento con nadroparina debe interrumpirse.

Utilización en niños

En ausencia de datos, no se recomienda la utilización de las HBPM en niños.

Precauciones de uso

Función renal

La nadroparina se elimina principalmente por el riñón, lo que se traduce por un aumento de la impregnación de nadroparina en los pacientes que tienen una insuficiencia renal (ver sección Farmacocinética – insuficiencia renal). Los pacientes que presentan una insuficiencia renal tienen un riesgo elevado de sangrados y deben ser tratados con precaución.

En los pacientes que tienen un aclaramiento de la creatinina comprendida entre 30 y 50 ml/min, la decisión del prescriptor de reducir la dosis de nadroparina debe basarse en la evaluación por el prescriptor del riesgo individual de sangrado en relación con el riesgo de evento tromboembólico del paciente (ver sección Posología).

Antes de instaurar un tratamiento con HBPM, es indispensable evaluar la función renal, y más particularmente en el individuo de edad avanzada a partir de 75 años, calculando el aclaramiento de la creatinina (Cl<sub>cr</sub>) con la ayuda de la fórmula de Cockcroft, disponiendo de un peso reciente del paciente.

En el hombre  $Cl_{cr} = (140 \text{ edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininuria}$  con la edad expresada en años, el peso en kg, la creatininuria en  $\mu\text{mol/l}$ .

Esta fórmula debe corregirse para las mujeres multiplicando el resultado por 0,85. Cuando la creatinina se expresa en mg/ml, multiplicar por un factor 8,8.

La evidencia de una insuficiencia renal severa (Cl<sub>cr</sub> del orden de 30 ml/min) contraindica la prescripción de HBPM en las indicaciones curativas (ver sección Contraindicaciones).

Vigilancia biológica

Vigilancia plaquetaria de los pacientes bajo HBPM y riesgo de Trombopenia Inducida por Heparina (o TIH de tipo II)

Con el objetivo de detectar las TIH de manera óptima, es necesario vigilar a los pacientes de la siguiente manera:

En un contexto quirúrgico o traumático reciente (en los 3 meses): Que la indicación del tratamiento sea preventiva o curativa, es necesaria una vigilancia biológica sistemática en todos los pacientes, teniendo en cuenta la incidencia de las TIH > 0,1% incluso >1 %, en cirugía y en traumatología. Esta vigilancia consiste en practicar un recuento plaquetario:

Antes del tratamiento con HBPM o a más tardar en las 24 horas después de la instauración del tratamiento,

Luego, 2 veces por semana durante un mes (período de riesgo máximo),

Después, una vez por semana hasta la interrupción del tratamiento en caso de tratamiento prolongado.

Fuera de un contexto quirúrgico o traumático reciente (dentro de los 3 meses): Si la indicación del tratamiento es preventiva o curativa, es necesaria una vigilancia biológica sistemática, según las mismas modalidades que en una cirugía y en traumatología (ver párrafo más arriba), en los pacientes:

Con antecedentes de exposición a la HNF o a las HBPM en los 6 últimos meses, teniendo en cuenta la incidencia de las TIH > 0,1%, incluso >1%,

Afectados por comorbilidades importantes, teniendo en cuenta la gravedad potencial de las TIH en estos pacientes.

En los otros casos, teniendo en cuenta la incidencia más débil de las TIH (< 0,1%), la vigilancia del recuento plaquetario puede reducirse a:

Un solo recuento plaquetario al inicio de tratamiento a más tardar dentro de las 24 horas después de la instauración del tratamiento,

Un recuento plaquetario en caso de manifestación clínica evocadora de TIH (cualquier nuevo episodio tromboembólico arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el sitio de la inyección, cualquier manifestación alérgica o anafilactoide bajo tratamiento). El paciente debe ser informado de la posibilidad de aparición de estas manifestaciones y de la necesidad de prevenir a su médico referente en caso de necesidad.

Debe sospecharse una TIH ante una cantidad de plaquetas < 150.000/m<sup>3</sup> (o 150 Giga/L) y/o una caída relativa de las plaquetas del orden del 50%, incluso 30%, con relación al recuento plaquetario antes del tratamiento.

La reducción de la dosis no es necesaria en casos de insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina superior o igual a 50 ml/mn) (ver sección Posología).

Los efectos de una TIH son probablemente de naturaleza inmunoalérgica y aparecen generalmente entre el día 5 y el día 21 siguientes a la instauración del tratamiento heparínico (con un pico de frecuencia alrededor del día 10). Pero ella puede aparecer mucho más precozmente cuando los antecedentes de la trombopenia inducida por heparina existen y los casos aislados se reportan después de 21 días.

En caso de antecedente de trombopenia (con excepción de una TIH de tipo II, ver sección Contraindicaciones) bajo heparina (sea no fraccionada, sea de bajo peso molecular), un tratamiento por nadroparina puede considerarse si es necesario. En este caso, el tratamiento debe ser objeto de una estrecha vigilancia clínica y de un control del recuento plaquetario al menos diariamente. Si se presenta una trombopenia, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato.

En caso de presentarse una trombopenia bajo heparina (estándar o heparina de bajo peso molecular), puede considerarse la sustitución por otro agente antitrombótico. Si este otro agente antitrombótico no está disponible, se puede considerar un reemplazo por otra heparina de bajo peso molecular si la administración de heparina es necesaria. En este caso, la vigilancia del recuento plaquetario debe realizarse al menos diariamente y el tratamiento deberá interrumpirse en cuanto sea posible, considerando que fueron reportados casos de trombopenias iniciales que se presentaron después de la sustitución (ver sección Contraindicaciones).

Antecedentes de este tipo deberán ser investigados sistemáticamente durante un interrogatorio profundo antes de iniciar el tratamiento.

En todos los casos, la aparición de una TIH constituye una situación de urgencia y requiere una opinión especializada.

Cualquier baja significativa (30% a 50% del valor inicial) del recuento plaquetario debe dar la alerta aun antes de que este valor alcance un nivel crítico. La constatación de una disminución de la cantidad de plaquetas demanda en todos los casos:

Un control inmediato del recuento;

La suspensión del tratamiento heparínico, si la baja se confirma, incluso se acentúa, al momento de este control, en ausencia de otra etiología evidente.

Se debe realizar una toma en tubo citratado para realizar ensayos de agregación plaquetaria *in vitro* y pruebas inmunológicas. Pero, en estas condiciones, la conducta inmediata por asumir no se basa en el resultado de estos ensayos de agregación plaquetaria *in vitro* o inmunológicos, porque solo algunos laboratorios especializados los practican de rutina y el resultado no se obtiene, en el mejor de los casos, que hasta después de varias horas. Sin embargo, estos ensayos deben realizarse para ayudar al diagnóstico de esta complicación, porque en caso de continuación del tratamiento heparínico, el riesgo de trombosis es mayor.

La prevención o el tratamiento de las complicaciones trombóticas de la TIH.

Si la continuación de la anticoagulación parece indispensable, la heparina debe sustituirse por otra clase de antitrombóticos: danaparoides sódico o lepirudina, prescritos siguiendo los casos en dosis preventiva o curativa.

El reemplazo por los AVK solo se tomará después de normalización del recuento plaquetario en razón del riesgo de agravamiento del fenómeno trombótico por los AVK.

Reemplazo de la heparina por los AVK

Reforzar entonces la vigilancia clínica y biológica (tiempo de Quick expresado en INR) para controlar el efecto de los AVK,

En función del tiempo de latencia que precede al efecto pleno de la antivitamina K utilizada, la heparina debe mantenerse en dosis equivalente por toda la duración necesaria para que el INR esté en la zona terapéutica deseable de la indicación al momento de dos controles sucesivos.

Control de la actividad anti-Xa

En la mayoría de los estudios clínicos que demostraron la eficacia de las HBPM que fueron realizados con una dosis adaptada al peso y sin vigilancia biológica particular, no se ha establecido la utilidad de una vigilancia biológica para apreciar la eficacia de un tratamiento con HBPM. Sin embargo, la vigilancia biológica por determinación de la actividad anti-Xa puede ser útil para manejar el riesgo de hemorragia, en ciertas situaciones clínicas frecuentemente asociadas a un riesgo de sobredosis.

Estas situaciones conciernen esencialmente a las indicaciones curativas de las HBPM, en función de las dosis administradas cuando existe:

Una insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento estimado según la fórmula de Cockcroft del orden de 30 ml/min a 60 ml/min): en efecto, contrariamente a la heparina estándar no fraccionada, las HBPM se eliminan en gran parte por el riñón y cualquier insuficiencia renal puede conducir a una sobredosis relativa. La insuficiencia renal severa constituye, cuanto a ella, una contraindicación a la utilización de las HBPM en las dosis curativas (ver sección Contraindicaciones);

Un peso extremo (delgadez, incluso caquexia, obesidad);

Una hemorragia sin explicación.

Al contrario, la vigilancia biológica no se recomienda en dosis profilácticas si el tratamiento por HBPM es conforme a las modalidades terapéuticas aconsejadas (particularmente para la duración del tratamiento) así como durante la hemodiálisis.

Con el fin de detectar una posible acumulación después de muchas administraciones, se recomienda, si es necesario, realizar una toma de sangre del paciente en el pico máximo de actividad (según los datos disponibles), es decir:

Alrededor de 4 horas después de la 3<sup>era</sup> administración, cuando el medicamento se colocó en 2 inyecciones SC diaria,

Alrededor de 4 horas después de la 2<sup>da</sup> administración, cuando el medicamento se colocó en 1 inyección SC diaria.

La repetición de la dosificación de la actividad anti-Xa para medir la heparinemia, por ejemplo, cada 2 o 3 días, se discutirá caso por caso, en función de los resultados de la dosificación anterior, y se considerará una eventual modificación de la dosis de HBPM. Para cada HBPM y cada esquema terapéutico, la actividad anti-Xa generada es diferente. A título indicativo, según los datos disponibles, el promedio observado ( $\pm$  desviación estándar) a la 4<sup>ta</sup> hora para la nadroparina, recibida:

En dosis de 83 UI/kg por inyección, en 2 inyecciones cada 24 horas, ha sido de  $1,01 \pm 0,18$  UI.

En dosis de 166 UI/kg en 1 inyección cada 24 horas, ha sido de  $1,34 \pm 0,15$  UI.

Estos valores promedio se observaron durante ensayos clínicos para las dosificaciones de actividad anti-Xa realizados por método cromogénico (amidolítico).

#### Tiempo de cefalina activada (TCA)

Algunas HBPM amplían moderadamente el TCA. En ausencia de pertinencia clínica establecida, cualquier vigilancia del tratamiento fundado sobre este ensayo es inútil.

Realización de una anestesia raquídea/anestesia peridural en caso de tratamiento preventivo por HBPM.

Como con los otros anticoagulantes, se ha reportado casos raros de hematomas intrarraquídeos que producen una parálisis prolongada o permanente al momento de la administración de HBPM en el transcurso de una anestesia raquídea o de una anestesia peridural.

El riesgo de hematoma intraespinal o epidural se aumenta por la presencia de catéteres peridurales de forma permanente y en caso de asociación con tratamientos que interfieren con la hemostasia como los antiinflamatorios no esteroideos (AINS), los antiagregantes plaquetarios o cualquier otro anticoagulante. El riesgo parece igualmente elevado en los casos de punción lumbar traumática o repetida.

En consecuencia, la prescripción concomitante de un bloque central y de un tratamiento anticoagulante debe decidirse después de una evaluación minuciosa e individual de la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:

En los pacientes ya tratados con anticoagulantes, el beneficio de un bloque central debe evaluarse rigurosamente en relación al riesgo.

En los pacientes que deben someterse a una cirugía programada con tratamiento por bloque central, el beneficio de un tratamiento anticoagulante debe evaluarse rigurosamente con relación al riesgo.

Si un tratamiento preoperatorio por HBPM es necesario (estar en cama por tiempo prolongado, traumatismo) y que el beneficio de una anestesia regional raquídea o epidural o una punción lumbar se evaluó con cuidado, debe respetarse un plazo mínimo de 12 horas para las dosis preventivas y de 24 horas para las dosis curativas entre la última inyección de nadroparina y la inserción o el retiro del catéter o de la aguja utilizados para la anestesia raquídea o epidural, teniendo en cuenta las características del producto y del perfil del paciente.

Para los pacientes que presentan una insuficiencia renal, serán necesarios plazos más largos.

En la casi totalidad de los casos, el tratamiento profiláctico por HBPM podrá iniciarse dentro de las 6 a 8 horas que siguen a la realización de la técnica o la ablación del catéter, en condición de vigilancia neurológica.

La reintroducción de la nadroparina se deberá escalonar hasta que el procedimiento quirúrgico se termine.

A los pacientes se les deberá dar seguimiento frecuentemente para buscar signos o síntomas de una afectación neurológica, tales como dolores dorsales una deficiencia sensorial o motriz (entumecimiento o debilitamiento de los miembros inferiores), disfunción de los intestinos y/o de la vejiga. Si una afectación neurológica se detecta, es necesario un tratamiento de urgencia.

El equipo médico debe capacitarse en la detección de estos signos y síntomas. Los pacientes deben sensibilizarse en la importancia de prevenir inmediatamente al médico si resienten uno de estos signos o síntomas.

Si hay sospecha de un hematoma intraespinal, debe hacerse el diagnóstico con urgencia y un tratamiento incluyendo una descompresión de la médula espinal debe iniciarse.

Si un sangrado significativo o manifiesto se ha constatado al momento de la colocación del catéter, una evaluación minuciosa de la relación beneficio/riesgo debería realizarse previa iniciar o a volver a aplicar el tratamiento heparínico.

Hay que dar una atención particular en caso de asociación con otros medicamentos que

interfieran con la hemostasia (especialmente antiinflamatorios no esteroideos, aspirina).  
Situaciones de riesgo

La vigilancia del tratamiento se reforzará en los siguientes casos a raíz del riesgo elevado de sangrados:

Insuficiencia hepática,

Hipertensión arterial severa

Antecedentes de úlceras digestivas o de cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar,

Enfermedades vasculares de la coriorretina,

En período posoperatorio después de cirugía del cerebro y de la médula espinal o de los ojos,

Hiperpotasemia,

Se debe discutir la realización de una punción lumbar teniendo en cuenta el riesgo de sangrado intraespinal. Ella se debe diferir cada vez que sea posible,

La heparina puede frenar la secreción de aldosterona y producir una hiperpotasemia.

Esto se ha observado particularmente en los pacientes que tienen una potasemia elevada y en pacientes de riesgo (diabéticos, con insuficiencias renales crónicas, acidosis metabólica preexistente o tratamiento con medicamentos susceptibles de aumentar la potasemia tales como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antiinflamatorios no esteroideos).

El riesgo de la hiperpotasemia aumenta con la duración del tratamiento y usualmente es reversible. En caso de tratamiento prolongado, puede efectuarse una vigilancia de la potasemia en los pacientes de riesgo.

Tratamientos salicilatos antiinflamatorios no esteroideos y antiagregantes plaquetarios

En el tratamiento curativo o preventivo de la enfermedad tromboembólica venosa y en prevención de la coagulación durante la hemodiálisis, no se recomienda la asociación con aspirina, con otros tratamientos salicilatos, con anti-inflamatorios no esteroideos y con antiagregantes plaquetarios en función del riesgo elevado de sangrado. En el caso en que esta asociación no se puede evitar, debe realizarse una estrecha vigilancia clínica y biológica. En los estudios clínicos relacionados con el tratamiento de la angina de pecho inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, la nadroparina se ha asociado con la aspirina en dosis que no sobrepasan 325 mg diarios (ver secciones Posología e Interacciones).

Necrosis cutánea

Raramente se han reportado casos de necrosis cutánea. Estas reacciones son precedidas de placas eritomasas, infiltradas o dolorosas, o de púrpura, con o sin signos generales. Si uno de estos casos se presenta, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Alergia al látex

El protector de aguja de la jeringa precargada contiene látex que puede causar, en las personas alérgicas al látex, reacciones alérgicas graves.

#### **Efectos indeseables:**

Las frecuencias de los efectos adversos (de muy frecuentes a muy raros) han sido determinadas por los datos de numerosos ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas a los otros efectos adversos (como los  $< 1/10000$ ) han sido determinados por datos postmarketing y hacen referencia más bien a tasas observadas que a tasas reales.

La clasificación de los efectos adversos utilizada es la siguiente:

muy frecuente:  $\geq 1/10$

frecuente:  $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$

poco frecuente:  $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$

raro:  $\geq 1/10000$  ;  $< 1/1000$

muy raro:  $< 1/10000$

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### Afecciones hematológicas y del sistema linfático

Muy frecuente: manifestaciones hemorrágicas que pueden afectar diferentes sitios, que aparecen esencialmente en presencia:

De factores de riesgo asociados: Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, ciertas asociaciones medicamentosas (ver Sección Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones), edad, insuficiencia renal, bajo peso. De no respeto de las modalidades terapéuticas, especialmente duración del tratamiento y adaptación de la dosis en función del peso (ver Advertencias/riesgo de hemorragia).

#### Raros

Hematomas intraespinales que pueden aparecer al momento de la administración de heparina de bajo peso molecular durante una anestesia raquídea, de una analgesia o de una anestesia epidural.

Trombopenias (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones de uso). Son de dos tipos:

Los más frecuentes, de tipo I, son habitualmente moderados ( $> 100\ 000/\text{mm}^3$ ) precoces (antes del 5<sup>to</sup> día) y que no necesitan la interrupción del tratamiento,

Raramente trombopenias inmunoalérgicas graves de tipo II (TIH) a veces complicadas de trombosis arteriales o venosas. Su prevalencia es todavía mal evaluada (ver sección Advertencias y precauciones de uso).

Trombocitosis (elevación asintomática y reversible de las plaquetas).

Muy raro: Hipereosinofilia, aislada o asociada con efectos cutáneos, reversible en la interrupción del tratamiento.

#### Afecciones del sistema inmunitario

Muy raro: reacciones de hipersensibilidad inmediata (que incluye reacciones cutáneas, angioedemas, broncoespasmos, incluso choques de tipo anafiláctico) que son susceptibles, en ciertos casos, de conducir a la interrupción del tratamiento.

#### Trastornos del sistema nervioso

No se conoce: dolor de cabeza, migraña.

#### Problemas del metabolismo y de la nutrición

Muy raro: hiperpotasemia reversible debido al frenado de la secreción de la aldosterona por la heparina, particularmente en los pacientes de riesgo (ver sección Advertencias).

#### Afecciones hepatobiliares

Frecuente: Aumento de las transaminasas generalmente transitorio

#### Afecciones de los órganos de reproducción y del seno

Muy raro: Priapismo

#### Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Raro: Erupción, urticaria, eritema, prurito

Muy raro: Necrosis cutánea, lo más frecuente en el punto de inyección (ver sección Advertencias).

#### Afecciones musculoesqueléticas y sistémicas

El riesgo de osteoporosis no puede excluirse, como con las heparinas no fraccionadas, al momento de tratamiento prolongado.

#### Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Muy frecuente: hematomas en el punto de la inyección

Se incrementan por el no respeto de la técnica de inyección o la utilización de un material de inyección inadecuado.

En ciertos casos, se puede observar la aparición de nódulos duros que traducen un proceso inflamatorio y no relacionado con un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos desaparecen generalmente en algunos días y no son un motivo de interrupción del tratamiento.

Frecuente: reacciones en el punto de la inyección (que incluye inflamación, prurito, eritema).

Más raramente, han sido igualmente reportadas reacciones de tipo IV o hipersensibilidad retardada que se presentan como un eczema de contacto.

Raro: calcinosis en el punto de la inyección

La calcinosis es más frecuente en los pacientes que presentan un producto fosfocálcico anormal, tales como en ciertos casos de insuficiencia renal crónica.

Muy raro: necrosis cutánea en el punto de inyección

Estas reacciones pueden ser precedidas por púrpura o por placas eritematosas, infiltradas y dolorosas. La suspensión del tratamiento debe ser inmediata.

Notificación de los efectos adversos sospechosos

Es importante la notificación de los efectos adversos sospechosos después de la autorización del medicamento. La notificación permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notificarán cualquier efecto adverso sospechoso de acuerdo a la normativa local de cada país.

#### **Posología y modo de administración:**

VÍA SUBCUTÁNEA (fuera de la indicación en hemodiálisis).

Esta presentación se *adapta* al adulto.

No inyectar por vía I.M.

1 ml de FRAXIPARINE corresponde a alrededor de 9 500 UI anti-Xa de nadroparina.

Modo de administración

Técnica de la inyección subcutánea

No eliminar la burbuja de aire.

La inyección subcutánea de la nadroparina debe realizarse preferiblemente en el paciente en decúbito, en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral y posterolateral, alternativamente en el lado derecho y en el lado izquierdo.

La aguja debe introducirse perpendicularmente y no tangencialmente, a todo lo largo, en el espesor del pliegue cutáneo formado con el pulgar y el índice del operador. Este pliegue cutáneo debe mantenerse mientras dure la inyección.

La inyección subcutánea de nadroparina se debe realizar preferiblemente en el paciente supino, en el tejido celular subcutáneo del cinturón abdominal anterolateral y posterolateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo.

Recomendaciones generales

Es imperativa la vigilancia regular del recuento plaquetario durante todo el tiempo que continúe el tratamiento debido al riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) (ver sección Advertencias).

Para las técnicas de anestesia espinal y anestesia epidural, el valor de la inyección preoperatoria debe evaluarse debido al aumento del riesgo teórico de hematoma intraespinal (ver sección Advertencias).

Deben observarse recomendaciones específicas con respecto al momento de la inyección de nadroparina para la anestesia espinal, la anestesia epidural o la punción lumbar (ver sección Advertencias).

Tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía

Estas recomendaciones se aplican generalmente en las intervenciones quirúrgicas efectuadas bajo anestesia general.

Para las técnicas de anestesia raquídea y de anestesia epidural, debe evaluarse el interés de la inyección preoperatoria debido al elevado riesgo teórico de hematoma intrarraquídeo (ver sección Precauciones de uso).

Deben respetarse las recomendaciones específicas relacionadas con el plazo de la inyección de nadroparina que enmarca una anestesia raquídea, una anestesia peridural o una punción lumbar (ver sección Advertencias).

Frecuencia de administración

1 inyección diaria.

Dosis administrada

Debe ser en función del nivel de riesgo individual, relacionado con el paciente y con el tipo de cirugía.

Situación de riesgo trombogénico moderado

En el caso de una cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan riesgo tromboembólico elevado, la prevención eficaz de la enfermedad tromboembólica se obtiene mediante una inyección diaria de una dosis de 2850 UI anti-Xa (0,3 ml).

El esquema terapéutico estudiado conlleva a una primera inyección efectuada 2 horas antes de la intervención.

Situación de riesgo trombogénico alto

Cirugía de la cadera y de la rodilla: La posología de la nadroparina se adapta al peso del paciente a razón de una inyección diaria de:

38 UI anti-Xa/kg

En preoperatorio, o sea, 12 horas antes de la intervención,

En posoperatorio, a partir de la 12<sup>a</sup> hora después de la finalización de la intervención, y luego diariamente hasta el tercer día posoperatorio incluso.

57 UI anti-Xa/kg a partir del cuarto día posoperatorio.

A título indicativo, las posologías por administrar en función del peso de los pacientes son las siguientes:

<b>corporal (Kg)</b>	<b>Volumen de FRAXIPARINE Por inyección y por día En preoperatorio y hasta el 3<sup>er</sup> día</b>	<b>Volumen de FRAXIPARINE Por inyección y por día A partir del 4<sup>to</sup> día</b>
<51	0,2 ml	0,3 ml
51-70	0,3 ml	0,4 ml
>70	0,4 ml	0,6 ml

Otras situaciones

Cuando el riesgo tromboembólico relacionado con el tipo de cirugía (especialmente cancerológico) y/o con el paciente (especialmente antecedentes de enfermedad tromboembólica) parece elevado, una posología de nadroparina de 2850 UI (0,3 ml) parece suficiente.

Duración de tratamiento

El tratamiento por HBPM, acompañado de las técnicas habituales de contención elástica de los miembros inferiores, debe mantenerse hasta deambulación activa y completa del paciente:

En cirugía general, la duración del tratamiento por HBPM debe ser inferior a 10 días, fuera de un riesgo tromboembólico venoso particular relacionado con el paciente (ver sección Precauciones de uso, vigilancia plaquetaria);

Si el riesgo tromboembólico venoso persiste después del período de tratamiento recomendado, es necesario considerar la continuación de la profilaxis, especialmente

mediante anticoagulantes orales.

Sin embargo, en la actualidad no se evalúa el beneficio de un tratamiento a largo plazo con heparina de bajo peso molecular o un antagonista de la vitamina K.

Tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes que sufren una afección médica aguda

La nadroparina se administra una vez al día por vía subcutánea. La dosis debe ajustarse en función del peso corporal tal como se indica en la tabla más abajo. El tratamiento debe continuarse durante todo el período de riesgo de la tromboembolia.

corporal (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI Anti-Xa
<70	0,4	3 800
>70	0,6	5 700

En los pacientes adultos de edad avanzada, puede ser apropiada una reducción de la dosis a 0,3 ml (2 850 UI Anti-Xa).

Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea/hemodiálisis

INYECCIÓN POR VÍA INTRAVASCULAR (en la línea arterial del circuito de la diálisis).

En los pacientes que reciben sesiones de hemodiálisis iterativas, la prevención de la coagulación en el circuito de depuración extra renal se obtiene inyectando una dosis inicial de 65 UI/kg en la línea arterial del circuito de diálisis, al inicio de sesión.

Esta dosis, administrada en bolo intravascular único, solo se adapta para las sesiones de diálisis de 4 horas o menos. Es susceptible de modificación posteriormente a causa de la importante variabilidad intra- e interindividual.

A título indicativo, las posologías por administrar en función del peso de los pacientes son las siguientes:

Peso corporal	Volumen de FRAXIPARINE por sesión
< 51 kg	0,3 ml
51 -70 kg	0,4 ml
> 70 kg	0,6 ml

La dosis se ajustará, si es necesario, al caso particular de cada paciente y a las condiciones técnicas de diálisis. En individuos con riesgo de hemorragia, las sesiones de diálisis podrán efectuarse utilizando una dosis reducida a la mitad.

Tratamiento curativo de las trombosis venosas profundas (TVP)

Cualquier sospecha de trombosis venosa profunda debe confirmarse rápidamente mediante exámenes adaptados.

Frecuencia de administración

1 inyecciones diarias espaciadas de 12 horas.

Dosis administrada

La dosis por inyección es de 85 UI anti-Xa/kg.

No se ha evaluado la posología de las HBPM en función del peso corporal en los pacientes con un peso superior a 100 kg o inferior a 40 kg. Puede aparecer una eficacia menor de las HBPM para los pacientes de peso superior a 100 kg, o un riesgo de hemorragia elevado para los pacientes con un peso inferior a 40 kg. Se impone una vigilancia clínica particular.

A título indicativo, las posologías por administrar en función del peso de los pacientes son de 0,1 ml/10 kg cada 12 de horas, como se indica en la tabla más abajo:

<b>Peso corporal</b>	<b>Volumen de FRAXIPARINE por inyección</b>
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
90-99 kg	0,9 ml
≥100 kg	1,0 ml

Ajustar el volumen por administrar colocando el émbolo en la graduación deseada sosteniendo la jeringa verticalmente.

#### Duración de tratamiento de las TVP

El tratamiento por HBPM debe sustituirse rápidamente por anticoagulantes orales, excepto contraindicación. La duración del tratamiento por HBPM no debe exceder 10 días, plazo de equilibrado por los AVK inclusive, excepto en caso de dificultades de equilibrado (ver sección Precauciones de uso: vigilancia biológica).

El tratamiento anticoagulante oral debe, entonces iniciarse lo más pronto posible.

Tratamiento curativo de la angina de pecho inestable/IDM sin onda Q

La nadroparina se administra en 2 inyecciones subcutáneas diarias (espaciadas de 12 horas), de 86 UI anti-Xa/kg cada una, en asociación con aspirina (posologías recomendadas: 75 a 325 mg por vía oral, después una dosis de carga mínima de 160 mg).

La dosis inicial debe administrarse bajo forma de bolo IV y de una inyección SC de 86 UI anti-Xa/kg. Las dosis siguientes se administran por vía subcutánea.

La duración recomendada del tratamiento es de alrededor de 6 días hasta la estabilización clínica, con una posología ajustada al peso corporal como se indica más abajo:

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Volumen de FRAXIPARINE por inyección</b>	
	<b>Bolo IV inicial</b>	<b>ies SC (cada 12 horas)</b>
<50	0,4 ml	0,4 ml
50-59	0,5 ml	0,5 ml
60-69	0,6 ml	0,6 ml
70-79	0,7 ml	0,7 ml
80-89	0,8 ml	0,8 ml
90-99	0,9 ml	0,9 ml
≥100	1,0 ml	1,0 ml

Si fuera necesario un tratamiento trombolítico, en ausencia de datos clínicos sobre la administración conjunta de nadroparina y de trombolíticos, se recomienda interrumpir el tratamiento de nadroparina y encargarse del paciente de forma habitual.

#### Poblaciones particulares

##### Insuficiencia renal

##### Tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica

No es necesaria una reducción de dosis en pacientes con una insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina ≥ 50 ml/min).

Una insuficiencia renal moderada o severa produce un aumento de la exposición a la nadroparina. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de eventos tromboembólicos y de sangrados.

Si el prescriptor estima que una reducción de la dosis es apropiada, considerando los factores de riesgo individuales de sangrados y de eventos tromboembólicos en pacientes que tienen una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina ≥ 30 ml/min y <

50 ml/min), la dosis debe reducirse de 25% a 33% (ver secciones Advertencias y Farmacocinética).

La dosis debe reducirse de 25% a 33% en los pacientes que tienen una insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) (ver secciones Advertencias y Farmacocinética).

Tratamiento curativo de la enfermedad tromboembólica, de la angina de pecho inestable y del infarto al miocardio sin onda Q

No es necesaria una reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina  $\geq$  50 ml/min).

Una insuficiencia renal moderada o severa produce un aumento de la exposición a la nadroparina. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de eventos tromboembólicos y de sangrados.

Si el prescriptor estima que una reducción de dosis es apropiada, considerando los factores de riesgo individuales de sangrados y de eventos tromboembólicos en pacientes que tienen una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina  $\geq$  30 ml/min y < 50 ml/min), la dosis debe reducirse de 25% a 33% (ver secciones Advertencias y Farmacocinética).

La nadroparina está contraindicada en pacientes que tienen una insuficiencia renal severa (ver secciones Advertencias y Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con una insuficiencia hepática.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Algunos medicamentos o clases terapéuticas son susceptibles de favorecer la aparición de una hiperpotasemia: las sales de potasio, los diuréticos ahorradores de potasio, los inhibidores de la enzima de conversión, los inhibidores de la angiotensina II, los antiinflamatorios no esteroideos, las heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), la ciclosporina y el tacrolimus, la trimetoprima.

La aparición de una hiperpotasemia puede depender de la existencia de factores de riesgo asociados. Este riesgo se aumenta en caso de asociación con los medicamentos arriba mencionados.

#### Asociaciones no aconsejadas

En individuos de menos de 65 años con dosis curativas de HBPM y en el individuo de edad avanzada (> 65 años cualquiera que sea la dosis de HBPM).

+ Ácido acetilsalicílico en dosis analgésicas (y otros salicilatos), antiinflamatorios (AINES y glucocorticoides por vía sistémica) y antiagregantes plaquetarios (abciximab, ácido acetilsalicílico en dosis antiagregantes en las indicaciones cardiológicas y neurológicas, beraprost, clopidogrel, eptifibatida, iloprost, ticlopidina, tirofibán):

Aumento del riesgo de hemorragia (inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal por los salicilatos y los AINES).

Utilizar un analgésico antipirético no salicilato (tipo paracetamol).

En los estudios clínicos, la nadroparina ha sido asociada con la aspirina en dosis que no sobrepasan 325 mg diarios en el tratamiento de la angina de pecho inestable o del infarto al miocardio sin onda Q (ver sección Posología y Advertencias).

Si la asociación con los AINES no puede evitarse, se recomienda una estrecha vigilancia clínica.

+ Dextrán 40 (vía parenteral)

Aumento del riesgo de hemorragia (inhibición de la función plaquetaria por el Dextrán 40).

Asociaciones que son objeto de precauciones de uso

+Anticoagulantes orales

La nadroparina debe administrarse con precaución en los pacientes que reciben anticoagulantes orales debido a la potencialización de la acción anticoagulante por esta asociación.

Al momento del remplazo de la heparina por un anticoagulante oral, reforzar la vigilancia clínica y continuar el tratamiento por nadroparina hasta la estabilización del INR (relación normalizada internacional) con valor meta.

#### Asociaciones a tener en cuenta

La utilización conjunta de medicamentos que actúan en diversos niveles de la hemostasia aumenta el riesgo de sangrado. Así, cualquiera que sea la edad, debe tenerse en cuenta la asociación de los HBPM en dosis preventivas en anticoagulantes plaquetarios (abciximab, AINS, ácido acetilsalicílico cualquiera que sea la dosis, clopidogrel, eptifibatida, iloprost, ticlopidina, tirofiban) y en tromboembólicos, debe considerarse teniendo en cuenta manteniendo una vigilancia clínica y eventualmente biológica.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

Los estudios efectuados en el animal no han evidenciado efecto teratogénico o fetotóxico de la nadroparina.

##### Tratamiento preventivo en el primer trimestre y tratamiento curativo

En clínica, actualmente no hay datos suficientemente pertinentes para evaluar un eventual efecto malformativo o fetotóxico de la nadroparina cuando es administrada en dosis preventiva durante el primer trimestre del embarazo o en dosis curativa durante todo el embarazo.

En consecuencia, por medida de precaución, es posible no utilizar la nadroparina en dosis preventiva durante el primer trimestre del embarazo o en dosis curativa todo el embarazo.

##### ~~Tratamiento preventivo durante el 2<sup>do</sup> y el 3<sup>er</sup> trimestre~~

En clínica, la utilización de la nadroparina durante un número limitado de embarazos, durante el segundo y el tercer trimestre, aparentemente no ha revelado ningún efecto malformativo o fetotóxico particular a la fecha. Sin embargo, son necesarios estudios complementarios para evaluar las condiciones de una exposición en estas condiciones.

En consecuencia, la utilización de nadroparina en dosis preventiva durante el 2<sup>do</sup> y el 3<sup>er</sup> trimestre no debe considerarse durante el embarazo, solo si es necesario.

Si se considera una anestesia peridural, conviene, en la medida de lo posible, suspender el tratamiento heparínico a más tardar dentro de las 12 horas que preceden la anestesia, para un tratamiento preventivo.

##### Lactancia

Las informaciones disponibles sobre la excreción de la nadroparina en la leche materna son limitadas.

Sin embargo, la reabsorción digestiva en el recién nacido es, a priori, improbable. El tratamiento por nadroparina es, entonces compatible con la lactancia.

##### Fertilidad

No existe ningún estudio clínico sobre el efecto de la nadroparina en la fecundidad.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se dispone de ningún dato del efecto de la nadroparina sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

## **Sobredosis:**

La sobredosis accidental después de la administración subcutánea de dosis masivas de heparina de bajo peso molecular podría producir complicaciones hemorrágicas. Debe realizarse el conteo de las plaquetas y de los otros parámetros de la coagulación. Un sangrado menor raramente necesita un tratamiento específico: generalmente es suficiente reducir o retardar la administración de las dosis siguientes de nadroparina.

En caso de hemorragia severa, un tratamiento con sulfato de protamina puede indicarse en ciertos casos, teniendo en cuenta los siguientes hechos:

La protamina neutraliza ampliamente el efecto anticoagulante de la nadroparina pero se mantendrá una parte de la actividad anti Xa;

La eficacia de la nadroparina es netamente inferior a la que se reportó al momento de una sobredosis por la heparina no fraccionada;

En función de sus efectos adversos (especialmente choque anafiláctico), se evaluará cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del sulfato de protamina antes de la prescripción.

La neutralización se efectúa en este caso por la inyección intravenosa lenta de protamina (sulfato o clorhidrato).

La dosis de protamina útil es función:

De la dosis de heparina inyectada (se puede utilizar 100 UAH de protamina para neutralizar la actividad de 100 UI anti-Xa de heparina de bajo peso molecular),

Del tiempo transcurrido después de la reducción de la heparina, eventualmente, con una reducción de las dosis del antídoto.

Sin embargo, no es posible neutralizar totalmente la actividad anti-Xa.

Por otra parte, la cinética de resorción de heparina de bajo peso molecular puede hacer transitoria esta neutralización y necesitar fragmentar la dosis total calculada de protamina en muchas inyecciones (2 a 4), repartidas en 24 horas.

En caso de ingestión, aun masiva de heparina de bajo peso molecular (ningún caso reportado), no hay que temer, a priori, ninguna consecuencia grave, teniendo en cuenta la baja reabsorción del producto a niveles gástrico e intestinal.

## **Propiedades farmacodinámicas:**

Clase farmacoterapéutica: ANTITROMBÓTICOS, código ATC: B01AB06.

### Mecanismo de acción

La nadroparina es una heparina de bajo peso molecular en la cual las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar han sido disociadas.

Ésta se caracteriza por una actividad anti-Xa más elevada que la actividad anti-IIa o antitrombótica.

Para la nadroparina, la relación entre estas dos actividades se comprende entre 2,5 y 4.

### Efectos farmacodinámicos

En las dosis profilácticas, la nadroparina no produce modificación notable del TCA.

En las dosis curativas, el pico máximo de actividad, el TCA puede ampliarse en 1,4 veces el tiempo de la muestra. Esta ampliación es el reflejo de la actividad antitrombótica residual de la nadroparina.

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

Los parámetros farmacocinéticos se estudian a partir de la evolución de las actividades anti-Xa plasmáticas.

#### Biodisponibilidad

Después de la inyección por vía subcutánea, la reabsorción del producto es rápida y cercana al 100%; la actividad plasmática máxima se observa entre la 3<sup>era</sup> y la 4<sup>ta</sup> hora si la nadroparina se administra en 2 inyecciones diarias. Este pico se escalona entre 4<sup>ta</sup> y 6<sup>ta</sup> hora si la nadroparina se administra en 1 inyección diaria.

#### Metabolismo

Se efectúa esencialmente en el nivel hepático (de sulfatación, despolimerización).

#### Distribución

Después de la inyección por vía subcutánea, la vida media de la actividad anti-Xa es superior para las heparinas de bajo peso molecular, comparativamente a las heparinas no fraccionadas.

Esta vida media es del orden de 3 a 4 horas.

En cuanto a la actividad anti-IIa, ésta desaparece más rápidamente del plasma que la actividad anti-Xa con las heparinas de bajo peso molecular.

#### Eliminación

La eliminación se efectúa principalmente por vía renal en forma poco o nada metabolizada.

#### Poblaciones de riesgo

##### Individuo de edad avanzada

En el individuo de edad avanzada, la función renal que está fisiológicamente disminuida, la eliminación es lenta. Esta modificación no tiene influencia en las dosis y el ritmo de las inyecciones en tratamiento preventivo tanto como la función renal de estos pacientes permanece dentro de los límites aceptables, es decir, ligeramente alterada.

Es indispensable evaluar sistemáticamente la función renal de los individuos de edad avanzada de más de 75 años por la fórmula de Cockcroft, antes de la instauración de un tratamiento por HBPM (ver sección Advertencias).

##### Insuficiencia renal

En un estudio farmacocinético realizado en 1988, en 5 pacientes que presentaban una insuficiencia renal moderada, 7 pacientes que presentaban una insuficiencia renal severa y 7 pacientes en tratamiento de diálisis que habían recibido una dosis única de nadroparina por vía intravenosa, se demostró una correlación entre el aclaramiento de la nadroparina y de la creatinina.

En los pacientes que presentaban una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina 36-43 ml/min), la AUC promedio y la vida media estaban aumentadas respectivamente de 52% y 39% con relación a los voluntarios sanos. En estos pacientes, el aclaramiento plasmático promedio de nadroparina se disminuyó de 63% con relación a la normal. Se observó una amplia variabilidad individual en este estudio.

En los individuos que presentaban una insuficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina 10-20 ml/min), la AUC promedio y la vida media estaban aumentadas respectivamente de 95% y 112% con relación a los voluntarios sanos. Su aclaramiento plasmático fue disminuido de 50% con relación a la observada en los pacientes que tenían una función renal normal.

#### Hemodiálisis

La heparina de bajo peso molecular se inyectó en la línea arterial del circuito de diálisis, en dosis suficientes para evitar la coagulación del circuito.

Entre dos sesiones de diálisis, en los pacientes que presentaban una insuficiencia renal severa, hemodializados (aclaramiento de la creatinina 3-6 ml/min<sup>9</sup>, la AUC promedio y la vida media se habían incrementado respectivamente en 62% y 65% con relación a los voluntarios sanos. El aclaramiento plasmático de los pacientes que presentaban una insuficiencia renal severa, hemodializados se redujo al 67% con relación a la observada en los pacientes que tenían una función renal normal (ver secciones Posología y Advertencias)

En caso de sobredosis, el pasaje de nadroparina en la circulación general puede dar lugar a una actividad anti-Xa elevada, en relación con la insuficiencia renal terminal.

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

Después de la inyección, el sistema de protección debe deslizarse sobre la aguja utilizada para que esté completamente protegida. Con una mano, sujete la jeringa por el manguito y tire firmemente del anillo para desbloquear el manguito y llevarlo al clic de bloqueo. La jeringa se puede poner en el contenedor de residuos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de julio de 2019.