

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FRAXIPARINE, 2850 RÜ anti-Xa/0,3 ml süstelahus süstlis
FRAXIPARINE, 3800 RÜ anti-Xa/0,4 ml süstelahus süstlis
FRAXIPARINE, 5700 RÜ anti-Xa/0,6 ml süstelahus süstlis
FRAXIPARINE, 7600 RÜ anti-Xa/0,8 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahus sisaldab süstlis või mitmeannuselises viaalis 9500 RÜ anti-Xa/ml kaltsiumnadropariini. Süstlid sisaldavad 0,3 ml (2850 RÜ anti-Xa), 0,4 ml (3800 RÜ anti-Xa), 0,6 ml (5700 RÜ anti-Xa) või 0,8 ml (7600 RÜ anti-Xa) süstelahust.

INN. *Nadroparinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Süstelahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, kas värvitu, kergelt kollakas, kergelt pruun või veidi tumekollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Süvaveenide tromboosi ja trombemboolia ravi.

Tromboosi profülaktika.

Trombemboolsete tüsistuste profülaktika kõrge riskiga (hingamispuudulikkus ja/või respiratoorne infektsioon ja/või südamepuudulikkus) patsientidel, kes on ägeda haiguse tõttu liikumatud või intensiivravi osakonnas haiglaravil.

Verehüübimise profülaktika kehavälises vereringes hemodialüüsi või hemofiltratsiooni ajal.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmeni elevatsioonita (mittetransmuraalse) müokardiinfarkti ravi kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erilist tähelepanu tuleb pöörata spetsiaalsetele annustamisjuhiste, mis puudutavad iga madalmolekulaarset hepariini sisaldavat preparaati, sest annuste tähistamiseks kasutatakse erinevaid ühikute süsteeme (ühikud või mg) ning saadaval on erineva toimetugevusega preparaadid. Seetõttu ei tohi ravi ajal nadropariini kasutada vahelduvalt teiste madalmolekulaarsete hepariinidega.

Gradueeritud süstel on mõeldud kasutamiseks juhul, kui on vajalik annuse korrigeerimine kehakaalu järgi.

Ravim ei ole mõeldud intramuskulaarseks manustamiseks.

See ravimvorm on mõeldud ainult täiskasvanutele.

Kogu nadropariiniga ravi vältel tuleb kontrollida trombotsüütide arvu (vt lõik 4.4).

Subkutaanse injektsiooni tehnika. Süstlis olevat õhumulli ei ole vaja eemaldada.

Nadropariini süstitakse subkutaanselt kõhuseina paremale või vasemale poolele, alternatiivse süstekohana võib kasutada reit. Süstlanõel tuleb kogupikkuses perpendikulaarselt (mitte horisontaalselt) torgata sõrmede vahele võetud nahavolti. Nahavolti hoitakse sõrmede vahel kogu süsteaja. Süste kohta ei tohi hõõruda.

Tromboosi profülaktika.

- Üldkirurgia

Nadropariini soovitatav annus on 0,3 ml (2850 RÜ anti-Xa), mida manustatakse naha alla 2...4 tundi enne operatsiooni ning järgnevatel päevadel üks kord ööpäevas. Ravi tuleb jätkata vähemalt seitse päeva ja kogu riskiperioodi vältel, kuni patsient on liikuv.

- Ortopeediline kirurgia

Nadropariini manustatakse naha alla ning annust korrigeeritakse kehakaalu järgi vastavalt alljärgnevale tabelile. See baseerub sihtannusel 38 RÜ anti-Xa kg kehakaalu kohta ning seda suurendatakse 50% võrra neljandal postoperatiivsel päeval. Algannus manustatakse 12 tundi enne operatsiooni ja teine annus 12 tundi pärast operatsiooni lõppu. Seejärel jätkub ravi üks kord ööpäevas kogu riskiperioodi vältel ja kuni patsient on liikuv. Minimaalne raviperiood on 10 päeva.

Kehakaal (kg)	12 tundi enne ja pärast operatsiooni ning seejärel üks kord ööpäevas kuni kolmanda postoperatiivse päevani		Alates neljandast postoperatiivsest päevast	
	Kogus (ml)	RÜ anti-Xa	Kogus (ml)	RÜ anti-Xa
<50	0,2	1900	0,3	2850
50...69	0,3	2850	0,4	3800
≥70	0,4	3800	0,6	5700

Trombembolsete tüsistuste profülaktika kõrge riskiga (hingamispuudulikkus ja/või respiratoorne infektsioon ja/või südamepuudulikkus) patsientidel, kes on ägeda haiguse tõttu liikumatud või intensiivravi osakonnas haiglaravil.

Nadropariini manustatakse naha alla üks kord ööpäevas. Annust korrigeeritakse kehakaalu järgi vastavalt alljärgnevale tabelile. Ravi tuleb jätkata kogu tromboosiriski perioodil.

Kehakaal (kg)	Üks kord ööpäevas	
	Kogus (ml)	RÜ anti-Xa
≤70	0,4	3800
>70	0,6	5700

Eakatel patsientidel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine annuseni 0,3 ml (2850 RÜ anti-Xa).

Süvaveenide tromboosi ravi.

Süvaveenide tromboosi ja trombembolia raviks tuleb suukaudset antikoagulantravi alustada niipea kui võimalik, kui see ei ole vastunäidustatud. Ravi nadropariiniga ei tohi lõpetada enne INR sihtväärtuse saavutamist.

Nadropariini soovitatakse manustada naha alla kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel), tavaliselt 10 päeva jooksul. Annust korrigeeritakse kehakaalu järgi vastavalt alljärgnevale tabelile, mis baseerub sihtannusel 86 RÜ anti-Xa kg kehakaalu kohta.

Kehakaal (kg)	Kaks korda ööpäevas tavaliselt 10 päeva jooksul	
	Kogus (ml)	RÜ anti-Xa
<50	0,4	3800
50...59	0,5	4750
60...69	0,6	5700
70...79	0,7	6650
80...89	0,8	7600
≥90	0,9	8550

Verehüübimise profülaktika kehavälises vereringes hemodialüüsi või hemofiltratsiooni ajal.

Verehüübimise profülaktikaks hemodialüüsi ajal tuleb valida iga patsiendi jaoks optimaalne nadropariini annus, võttes arvesse ka dialüüsi tehnilisi tingimusi.

Nadropariini manustatakse tavaliselt ühekordse annusena arterisse iga hemodialüüsi protseduuri alguses. Patsientidel, kellel ei ole verejooksuohu suurenenud, soovitatakse kasutada järgmisi algannuseid vastavalt kehakaalule, millest piisab tavaliselt 4-tunniseks protseduuriks:

Kehakaal (kg)	Süstitakse arterisse dialüüsi alguses	
	Kogus (ml)	RÜ anti-Xa
<50	0,3	2850
50...69	0,4	3800
≥70	0,6	5700

Suurenenud verejooksuohuga patsientidel tuleb kasutada poole väiksemaid annuseid.

Väiksema lisaannuse võib manustada dialüüsi ajal, mis kestab üle 4 tunni. Järgnevate dialüüsi protseduuride puhul tuleb annust vajadusel korrigeerida vastavalt täheldatud toimele.

Patsiente tuleb iga dialüüsi ajal hoolega jälgida nähtude suhtes, mis viitavad verejooksule või verehüübimisele ekstrakorporaalses vereringes.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita (mittetransmuraalse) müokardiinfarkti ravi kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega.

Nadropariini soovitatakse manustada naha alla kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel). Ravi tavaline kestus on kuus päeva. Kliinilistes uuringutes ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktiga patsientidel manustati nadropariini kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega annuses kuni 325 mg päevas.

Algannus manustatakse veenisiseses boolussüstena ja järgnevad annused manustatakse nahaaluse süstena. Annust tuleb korrigeerida kehakaalu järgi vastavalt alljärgnevale tabelile, mis baseerub sihtannusel 86 RÜ anti-Xa kg kehakaalu kohta.

Kehakaal (kg)	Esialgne veenisisesene boolus	Nahaalune süste (iga 12 tunni järel)	RÜ anti-Xa
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3800
50...59	0,5 ml	0,5 ml	4750
60...69	0,6 ml	0,6 ml	5700
70...79	0,7 ml	0,7 ml	6650
80...89	0,8 ml	0,8 ml	7600
90...99	0,9 ml	0,9 ml	8550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9500

Lapsed ja noorukid

Nadropariini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

Eakad

Trombemboolsete tüsistuste profülaktika kõrge riskiga (hingamispuudulikkus ja/või respiratoorne infektsioon ja/või südamepuudulikkus) patsientidel, kes on ägeda haiguse tõttu liikumatud või intensiivravi osakonnas haiglaravil.

Eakatel patsientidel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine annuseni 0,3 ml (2850 RÜ anti-Xa).

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta, kui neil ei esine neerufunktsiooni häireid. Enne ravi alustamist on soovitatav kontrollida neerufunktsiooni (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Tromboosi profülaktika

Annust ei ole vaja vähendada kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 50 ml/min).

Mõõdukat ja rasket neerukahjustust seostatakse nadropariini ekspositsiooni suurenemisega. Nendel patsientidel on suurenenud risk trombemboolia ja verejooksu tekkeks.

Kui raviarst peab vajalikuks annuse vähendamist, võttes arvesse verejooksu ja trombemboolia individuaalseid riskifaktoreid, tuleb mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min ja < 50 ml/min) annust vähendada 25...33% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb annust vähendada 25...33% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Süvaveenide tromboosi, ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti ravi

Annust ei ole vaja vähendada kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 50 ml/min).

Mõõdukat ja rasket neerukahjustust seostatakse nadropariini ekspositsiooni suurenemisega. Nendel patsientidel on suurenenud risk trombemboolia ja verejooksu tekkeks.

Kui raviarst peab vajalikuks annuse vähendamist, võttes arvesse verejooksu ja trombemboolia individuaalseid riskifaktoreid, tuleb mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min ja < 50 ml/min) annust vähendada 25...33% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske neerukahjustuse korral on nadropariin vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

4.3 Vastunäidustused

Nadropariin on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Ülitundlikkus nadropariini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis nadropariinist tingitud trombotsütopeenia (vt lõik 4.4).
- Äge verejooks või hemostaasi häiretest tingitud suurem risk verejooksu tekkeks, v.a dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, mis ei ole seotud hepariinraviga.
- Verejooksu riskiga orgaaniline kahjustus (nt aktiivne peptiline haavand).
- Tserebrovaskulaarne hemorraagia.
- Äge bakteriaalne endokardiit.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, kes saavad süvaveenide tromboosi, trombemboolia, ebastabiilse stenokardia või ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti ravi.
- Kui madalmolekulaarset hepariini kasutatakse ravieesmärgil, on lokaalanesteesia kasutamine plaanilistel kirurgilistel protseduuridel vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepariini poolt põhjustatud trombotsütopeenia.

Hepariini võimaliku trombotsütopeeniat tekitava toime tõttu on **trombotsüütide arvu jälgimine vajalik kogu nadropariiniga ravi vältel.**

Harva on kirjeldatud trombotsütopeenia juhte (mõnikord raskekujulisi), mis võivad olla seotud arteriaalse või venoosse tromboosiga. Sellise diagnoosi võimalust tuleb silmas pidada järgmistel juhtudel:

- trombotsütopeenia või
- igasugune oluline trombotsüütide arvu langus: 30...50% algväärtusest;
- seisundi halvenemine ravi ajal, kui tromboos on juba diagnoositud;
- ravi ajal tekkiv tromboos;

- dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon.

Neil juhtudel tuleb nadropariiniga ravi lõpetada.

Nimetatud juhud on oma olemuselt tõenäoliselt immuunallergilist laadi ning esmakordse ravi ajal täheldatakse neid enamasti 5. ja 21. ravipäeva vahel, kuid see võib toimuda ka palju varem, kui patsiendil on varem esinenud hepariini poolt põhjustatud trombotsütopeeniat.

Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud hepariiniga (kas standardse või madalmolekulaarse hepariiniga) seotud trombotsütopeeniat, võib vajadusel nadropariini kasutada, kuid vähemalt kord ööpäevas tuleb läbi viia hoolikas kliiniline jälgimine ja määrata trombotsüütide arv. Trombotsütopeenia tekkimisel tuleb ravi otsekohe katkestada.

Kui trombotsütopeenia tekib hepariiniga ravi ajal (kas standardsete või madalmolekulaarsete hepariinidega), tuleb kaaluda võimalusel asendamist teise antitrombootilise klassi ravimiga. Kui hepariini manustamine on siiski vajalik, võib kaaluda kasutatava hepariini asendamist mõne teise madalmolekulaarse hepariiniga. Sellistel juhtudel tuleb vähemalt kord ööpäevas määrata trombotsüütide arvu ning ravi katkestada niipea kui võimalik, sest esialgne trombotsütopeenia võib vaatamata ravimi asendamisele püsida (vt lõik 4.3).

Trombotsüütide agregatsiooni test *in vitro* ei oma erilist väärtust hepariinist tingitud trombotsütopeenia diagnoosimisel.

Järgmistel juhtudel peab ravimit manustama ettevaatusega, kuna esineb suurem verejooksuohu:

- maksapuudulikkus;
- raske arteriaalne hüpertensioon;
- anamneesis peptiline haavand või muu orgaaniline kahjustus, kust võib vallanduda verejooks;
- soon- ja võrkkesta vaskulaarsed häired;
- postoperatiivne periood pärast aju-, seljaaju- või silmaoperatsiooni.

Neerukahjustus

Nadropariin eritub teadaolevalt peamiselt neerude kaudu, mistõttu on neerukahjustusega patsientidel suurenenud nadropariini ekspositsioon (vt lõik 5.2). Neerufunktsiooni häirega patsientidel on suurenenud risk verejooksu tekkeks ning neid tuleb ravida ettevaatusega.

Otsus, kas vähendada annust patsientidel kreatiniini kliirensiga 30...50 ml/min, peab põhinema arsti poolt patsiendi individuaalse verejooksu *versus* trombemboolia riskile antud hinnangul (vt lõik 4.2).

Eakad

Enne ravi algust on soovitatav kontrollida neerufunktsiooni (vt lõik 4.3).

Hüperkaleemia

Hepariin võib pärssida aldosterooni sünteesi neerupealistes, mis põhjustab hüperkaleemiat, seda eriti plasma kaaliumisisalduse tõusuga patsientidel või neil, kellel on risk plasma kaaliumisisalduse suurenemise tekkeks, nagu diabeedihäired, kroonilise neerupuudulikkuse, olemasoleva metaboolse atsidoosiga patsiendid või kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd)) kasutavad patsiendid.

Hüperkaleemia tekkerisk suureneb ravikestuse pikenedes, kuid on tavaliselt pöörduv.

Riskigrupi patsientidel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust plasmas.

Spinaal-/epiduraalanesteesia/spinaallumbaalpunktsioon ja samaaegselt kasutatavad ravimid

Epiduraalkateetrite või samaaegne teiste hemostaasi mõjutavate ravimite kasutamine (nt MSPVAd, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid või teised antikoagulandid) suurendab spinaalsete/epiduraalsete hematoomide tekkeohtu. Oht suureneb ilmselt ka traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral.

Seetõttu on vajalik hoolikas individuaalse kasu ja riski suhte hindamine enne tsentraalse närviblokaadi ja antikoagulantravi samaaegset määramist järgmistes olukordades:

- patsientidel, kes juba saavad antikoagulantravi, tuleb KNS blokaadist saadavat kasu hoolikalt kaaluda, võrreldes kaasneva riskiga.
- patsientidel, kellel planeeritakse kirurgilist operatsiooni koos KNS blokaadiga, tuleb antikoagulantravist saadavat kasu hoolikalt kaaluda võrreldes kaasneva riskiga.

Spinaallumbaalpunktsiooni, spinaal- või epiduraalanesteesia korral peab spinaalse/epiduraalse kateetri või nõela sisestamise või eemaldamise ja nadropariini profülaktilise annuse süstimise vahele jääma vähemalt 12 tundi ja raviannuse süstimise vahele 24 tundi, võttes arvesse toote omadusi ja patsiendi profiili.

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda pikemaidsid manustamisintervalle.

Järgmist annust ei tohi manustada enne, kui eelmisest on möödunud vähemalt neli tundi. Nadropariini kordusmanustamist tuleb edasi lükata kuni kirurgilise protseduuri lõpuni.

Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida neuroloogiliste nähtude suhtes, näiteks seljavalu, sensoorne ja motoorne defitsiit (alajäsemete tuimus ja nõrkus), soole ja/või põie düsfunktsioon. Ilmnevad neuroloogilised nähud vajavad kohest ravi. Õed peavad olema koolitatud neid tunnuseid ja sümptomeid avastama. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid nende sümptomite ilmnemisel kohe oma arsti.

Kui kahtlustatakse spinaalse hematoomi tunnuseid või sümptomeid, tuleb viivitamata alustada diagnoosimist ja ravi, sealhulgas seljaaju dekompresiooni.

Kui kateetri paigaldamise ajal tekib oluline või nähtav verejooks, tuleb enne hepariinravi alustamist/jätkamist hoolikalt hinnata selle kasu/riske.

Salitsülaadid, mittesteroidsed põletikuvastased ja tromboosivastased ravimid

Venoosse trombemboolia profülaktika ja ravi ning hemodialüüsiaegse hüübimise vältimise korral ei ole atsetüülsalitsüülhappe, teiste salitsülaatide, MSPVAde ja tromboosivastaste ainete samaaegne kasutamine soovitatav, kuna võib suurendada risk verejooksu tekkeks. Kui nende samaaegset kasutamist koos nadropariiniga ei saa vältida, tuleb rakendada hoolikat kliinilist ja bioloogilist jälgimist.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti ravi kliinilistes uuringutes manustati nadropariini koos atsetüülsalitsüülhappega annuses kuni 325 mg/ööpäevas (vt lõik 4.2 ja 4.5).

Nahanekroos

Nahanekroosi on kirjeldatud väga harva. Sellele eelneb purpur või infiltreeritud või valusad erütematoossed laigud kas koos üldsümptomitega või ilma nendeta. Sellisel juhul tuleb ravi kohe katkestada.

Lateksiallergia

Süstli nõelakaitse võib sisaldada kuiva naturaalselt latekskummi, mis võib potentsiaalselt põhjustada allergilisi reaktsioone lateksile tundlikel isikutel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlik peab olema nadropariini manustamisel patsientidele, kes saavad suukaudseid antikoagulante, süsteemseid (glüko)kortikosteroide ja dekstraane. Kui suukaudset antikoagulantravi alustatakse patsientidel, kes saavad nadropariini, jätkatakse ravi nadropariiniga seni, kuni on saavutatud stabiilne INR-väärtus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud teratogeenset ega lootetoksilist toimet. Siiski on praeguseks vähe kliinilisi andmeid nadropariini platsentaarbarjääri läbimise kohta rasedatel. Seetõttu ei ole nadropariini kasutamine raseduse ajal soovitatav juhul, kui saadav terapeutiline kasu ei ületa võimalikku riski.

Imetamine

Andmed nadropariini imendumise kohta rinnapiima on piiratud. Seetõttu ei ole nadropariini kasutamine imetamise ajal soovitatav.

Fertiilsus

Nadropariini toime kohta viljakusele ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed nadropariini toime kohta autojuhtimise või masinatega töötamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgmiselt:

väga sage $\geq 1/10$,

sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$,

aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$,

harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$,

väga harv $\leq 1/10\ 000$,

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: erineva lokalisatsiooniga hemorraagiad (sealhulgas spinaalsete hematoomide juhud), enamasti teiste riskifaktoritega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Harv: trombotsütopeenia, (sealhulgas hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia) (vt lõik 4.4), trombotsütoos.

Väga harv: eosinofiilia, mis möödub pärast ravi katkestamist.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid (sh angioödeem ja nahareaktsioonid), anafülaktoidne reaktsioon.

Närvisüsteemi häired

Teadmata: peavalu, migreen.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: pöörduv hüperkaleemia, mis on seotud hepariini poolt tingitud aldosterooni supressiooniga, eriti riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mis on tavaliselt mööduv.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: priapism.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harva: lööve, urtikaaria, punetus, kihelus

Väga harv: nahanekroos, tavaliselt süstekohas (vt lõik 4.4)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väikesed hematoomid süstekohal. Mõnedel juhtudel on täheldatud sõlmede moodustumist, mis ei viita hepariinisüstide tekkimisele. Need sõlmed kaovad enamasti mõne päeva jooksul.

Sage: süstekoha reaktsioon.

Harv: kaltsinoos süstekohas.

Kaltsinoos tekib sagedamini patsientidel, kellel on liiga kõrge kaltsiumi- ja fosfaadisalduse korrutise ($Ca \times PO_4$) väärtus, nagu mõningatel kroonilise neerupuudulikkuse juhtudel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Peamine kliiniline sümptom nahaalusel ja intravenoosel üleannustamisel on hemorraagia. Määrata tuleb trombotsüütide arvu ja hüübimisparameetreid. Väiksemad verejooksud vajavad harva spetsiifilist ravi ning tavaliselt on piisav nadropariini annuse vähendamine või annustamisintervalli pikendamine.

Ravi

Ainult raskematel juhtudel tuleb kaaluda protamiinsulfaadi manustamist. See neutraliseerib laialdaselt nadropariini hüübimisvastase toime, kuigi säilib mõningane anti-Xa toime.

0,6 ml protamiinsulfaati neutraliseerib umbes 950 RÜ anti-Xa nadropariini. Süstitava protamiinikoguse arvutamisel tuleb arvestada hepariini süstest möödunud aega ja vajalikuks võib osutada protamiini annuse vähendamine.

5.FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Tromboosivastased ained, hepariini rühm,
ATC-kood: B01AB06

Nadropariin on madalmolekulaarne hepariin, mis on saadud standardse hepariini depolümeerimisest. Tegemist on glükoosaminoglükaaniga, mille keskmine molekulkaal on umbes 4300 daltonit.

Nadropariinil on suur afiinsus plasmavalgu antitrombiin III (ATIII) suhtes. Sellega seondumine viib faktori Xa kiirema inhibeerimiseni, mis toetab nadropariini tugevat tromboosivastast toimet.

Teised nadropariini tromboosivastast toimet soodustavad mehhanismid on koefaktori inhibiitori TFP1 stimuleerimine, fibrinolüüsi aktivatsioon koe plasminogeeni aktivaatori otsese vabastamise kaudu endoteelirakkudest ning vere reoloogiliste parameetrite muutmine (vere viskoossuse vähenemine ja trombotsüütide ja granulotsüütide membraani suurenenud voolavus).

Nadropariinil on tugevam hüübimisfaktori Xa aktiivsuse vastane toime kui hüübimisfaktori IIa vastane toime. Nadropariinil on nii kohene kui pikaajaline tromboosivastane toime.

Fraksioneerimata hepariiniga võrreldes on nadropariinil väiksem toime trombotsüütide funktsioonile ja agregatsioonile ning vaid minimaalne toime esmasele hemostaasile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi parameetreid on uuritud lähtuvalt antifaktor Xa aktiivsusest plasmas.

Imendumine. Nahaaluse süste järel saabub maksimaalne anti-Xa aktiivsus (C_{max}) umbes 3...5 tunni möödudes (T_{max}). Biosaadavus on peaaegu täielik (u 88%).

Pärast veenisest süstimist saabub maksimaalne plasma anti-Xa aktiivsus vähem kui 10 minuti pärast ning poolväärtusaeg on umbes 2 tundi.

Eliminatsioon. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast nahaalust süstimist on ligikaudu 3,5 tundi. Ent anti-Xa aktiivsus on määratav vähemalt 18 tundi pärast 1900 RÜ anti-Xa süstimist.

Patsientide erirühmad.

Eakad:

Eakatel patsientidel on ravimi eliminatsioon veidi aeglustunud, kuna neil on füsioloogiliselt vähenenud neerufunktsioon. Neerukahjustuse korral tuleb annust vastavalt korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus:

Nadropariini farmakokineetika kliinilises uuringus, kus ravimit manustati intravenoosselt erineva raskusega neerukahjustuse korral, leiti korrelatsioon nadropariini kliirensi ja kreatiini kliirensi vahel. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 36...43 ml/min) suurenesid keskmine AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 52% ja 39% tervete vabatahtlikega võrreldes. Nendel patsientidel vähenes nadropariini keskmine plasma kliirens 63% normist. Uuringus täheldati suurt inimestevahelist varieeruvust. Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiini kliirens 10...20 ml/min) suurenesid keskmine AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 95% ja 112% tervete vabatahtlikega võrreldes. Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes plasma kliirens 50% normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes. Hemodialüüsi saavatel raske neerukahjustusega isikutel (kreatiini kliirens 3...6 ml/min) suurenesid keskmine AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 62% ja 65% võrreldes tervete vabatahtlikega. Hemodialüüsi saavatel raske neerukahjustusega patsientidel vähenes plasmakliirens 67% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstel: kaltsiumhüdroksiidi lahus või lahjendatud vesinikkloriidhape pH korrigeerimiseks (pH 5...7,5), süstevesi.

6.2 Sobimatus

Mitte segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Mitte lasta külmuda. Mitte hoida külmkapis, kuna külma lahuse süstimine võib olla valulik.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus süstlis (I tüüpi klaas) koos peale süstimist kasutatava nõelakaitsega ja roostevabast terasest nõelaga, mis on kaetud kummist nõelakattega (0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml või 0,8 ml), 2 tk või 10 tk pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Nadropariini süstelahuseid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Muutuste korral tuleb lahus minema visata.

Süstel

Süstlid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ning süstlisse allesjäänud lahus tuleb minema visata. Lahuseid ei tohi segada teiste preparaatidega.

Pärast ravimi manustamist peab nõelakaitse katma nõela täies pikkuses. Seejärel võib süstla minema visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

2850 RÜ/0,3 ml: 419103
3800 RÜ/0,4 ml: 212698
5700 RÜ/0,6 ml: 212898
7600 RÜ/0,8 ml: 212998

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.09.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2019