

# Fraxiparina®

nadroparina cálcica

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS

Solução Injetável para Uso Subcutâneo

**Fraxiparina® (9500 UI AXa/mL) - Seringas preenchidas:**

- 0,3 mL de solução equivalente a 2850 UI anti-Xa em cartuchos contendo 10 seringas.
- 0,6 mL de solução equivalente a 5700 UI anti-Xa em cartuchos contendo 5 seringas graduadas.

### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

**Fraxiparina® - Seringas preenchidas:**

Cada 1 mL de solução injetável de **Fraxiparina®** contém:

nadroparina cálcica..... 9500 UI anti-Xa

veículo<sup>1</sup> ..... qsp 1mL

<sup>1</sup> água para injetáveis, podendo conter solução de hidróxido de cálcio ou ácido clorídrico diluído para ajuste do pH (5 a 7,5).

## II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A nadroparina apresenta uma ligação de alta afinidade à proteína do plasma antitrombina III (ATIII). Esta ligação leva a uma inibição acelerada do fator Xa, que contribui para o alto potencial antitrombótico da nadroparina.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

**Fraxiparina®**

Profilaxia de doenças tromboembólicas, tais como:

- aquelas associadas à cirurgia em geral ou ortopédica
- aquelas em pacientes clínicos de alto risco (insuficiência respiratória e/ou infecção respiratória e/ou insuficiência cardíaca), hospitalizadas em unidade de tratamento intensivo.

Tratamento de doenças tromboembólicas.

Prevenção de coagulação durante a hemodiálise.

Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio não-Q.

## RISCOS DO MEDICAMENTO

### CONTRAINDICAÇÕES

A nadroparina é contraindicada em casos de:

- hipersensibilidade a nadroparina ou qualquer dos excipientes das injeções de nadroparina;
- histórico de trombocitopenia com nadroparina (ver *Advertências e Precauções*);
- sangramento ativo ou risco aumentado de hemorragia em relação a hemostasias, exceto por coagulação intravascular disseminada não induzida por heparina;
- lesão orgânica com tendência a sangramento (tal como uma úlcera péptica ativa);
- acidente vascular cerebral hemorrágico;
- infecção endocárdica aguda;
- insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min) em pacientes recebendo tratamento por doenças tromboembólicas, angina instável e infarto do miocárdio não-Q;

### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

#### **Trombocitopenia induzida pela heparina**

Devido à possibilidade de trombocitopenia induzida por heparina, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada durante o tratamento com nadroparina.

Casos raros de trombocitopenia, ocasionalmente graves, foram relatados, o que pode estar associado à trombose arterial ou venosa. Tal diagnóstico deve ser considerado nas seguintes situações:

- trombocitopenia;
- qualquer redução significativa no nível de plaquetas (de 30% a 50 % comparado com o valor base);
- piora da trombose inicial durante a terapia;
- se ocorrer trombose durante o tratamento;

- coagulação intravascular disseminada.

Neste evento, o tratamento com nadroparina deve ser interrompido.

Estes efeitos são provavelmente de natureza imunoalérgica e na hipótese de primeiro tratamento são relatadas principalmente entre o 5º e o 21º dia de terapia, mas podem ocorrer bem antes se há histórico de trombocitopenia relacionada a heparina.

Se há histórico de trombocitopenia ocorrendo com heparina (seja heparina padrão ou de baixo peso molecular), o tratamento com nadroparina pode ser considerado, se necessário. Em tais casos, monitoramento clínico cuidadoso e cálculo da contagem de plaquetas devem ser realizados pelo menos uma vez ao dia. Se ocorrer trombocitopenia, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Quando ocorre trombocitopenia com a heparina (seja heparina padrão ou de baixo peso molecular), a substituição com uma classe diferente de antitrombótico deve ser considerada. Se não disponível, então, a substituição com outra heparina de baixo peso molecular pode ser considerada se a administração de heparina for necessária. Em tais casos, a monitorização da contagem de plaquetas deve ser realizada pelo menos diariamente e o tratamento deve ser descontinuado o quanto antes, já que casos de trombocitopenia inicial persistentes depois da substituição foram relatados (ver *Contraindicações*).

Testes *in vitro* de agregação plaquetária são de valor apenas limitado no diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina.

Cuidado deve ser tomado quando a nadroparina é administrada nas seguintes situações pois podem estar associadas a um risco aumentado de sangramento:

- insuficiência hepática;
- hipertensão arterial grave;
- histórico de úlcera péptica e outra lesão orgânica com tendência a sangramento;
- doença vascular da corio-retina;
- durante o período pós-operatório seguinte à cirurgia cerebral, da medula espinhal ou ocular.

### ***Insuficiência Renal***

Sabe-se que a nadroparina é principalmente excretada pelos rins, o que resulta em uma exposição aumentada à nadroparina em pacientes com insuficiência renal (Ver Farmacocinética – Insuficiência renal). Pacientes com função renal debilitada apresentam maior risco de sangramento e devem ser tratados com cautela.

A decisão quanto à adequação ou não da redução da dose para pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min deve ser baseada na avaliação médica do risco de sangramento do paciente versus o risco de tromboembolismo (Ver Posologia e Administração)

### ***Idosos***

Recomenda-se que a função renal seja avaliada antes de iniciar o tratamento (ver *Contraindicações*).

## Hipercalemia

A heparina pode suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a hipercalemia, especialmente em pacientes com potássio aumentado no plasma ou em risco de níveis aumentados de potássio no plasma, tais como pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente ou aqueles tomando drogas que podem causar hipercalemia (e.e. inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's).

O risco de hipercalemia parece aumentar com a duração da terapia, mas é geralmente reversível.

O potássio no plasma deve ser monitorizado em pacientes em risco.

## Anestesia espinal/epidural/punção lombar espinal e drogas concomitantes

O risco de hematomas espinhais/epidurais é aumentado por cateteres epidurais permanentes ou pelo uso concomitante de drogas que possam afetar a hemostasia, tais como AINE's, inibidores de plaquetas e outros anticoagulantes. O risco também parece ser aumentado por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Portanto, a prescrição concomitante de um bloqueio neuroaxial e de uma terapia anti-coagulante deve ser decidida após benefício individual cuidadoso / avaliação de risco nas seguintes situações:

- em pacientes já tratados com anticoagulantes, os benefícios de um bloqueio neuroaxial devem ser cuidadosamente confrontados com os riscos
- em pacientes agendados para se submeterem a cirurgia com bloqueio neuroaxial devem ser cuidadosamente confrontados com os riscos.

No caso de pacientes com punção espinal lombar, anestesia espinal ou epidural, o mínimo de 12 horas deve decorrer entre a injeção de nadroparina em doses profiláticas ou 24 horas em doses de tratamento, e a inserção ou remoção do cateter ou agulha espinal/epidural. Para pacientes com comprometimento renal, intervalos maiores podem ser considerados.

Os pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais de sintomas de debilidade neurológica. Se for observado comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente.

## Salicilato, anti-inflamatórios não-esteroidais e drogas anti-plaquetárias

Na profilaxia ou tratamento de doenças tromboembólicas venosas e na prevenção de coagulação durante a hemodiálise, o uso concomitante de ácido acetilsalicílico, outros salicilatos, anti-inflamatórios não-esteroidais e agentes anti-plaquetários não é recomendado, já que podem aumentar o risco de sangramento. Nos casos em que tais combinações não puderem ser evitadas, a monitorização cuidadosa, clínica e biológica deve ser empreendida.

Em estudos clínicos em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio não-Q, a nadroparina foi administrada em associação com até 325 mg de ácido acetilsalicílico por dia (ver *Posologia e Administração*).

## Gravidez

Estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos teratogênicos ou fetotóxicos. Entretanto, existem dados clínicos limitados relativos a passagem transplacentária de nadroparina em mulheres grávidas. Portanto, o uso de nadroparina durante a gravidez não é aconselhado, salvo se os benefícios terapêuticos excederem os possíveis riscos.

### **Lactantes**

Há informações limitadas sobre a excreção de nadroparina no leite materno. Portanto, o uso de nadroparina durante a amamentação não é aconselhado.

### **Efeitos na Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas**

Não há dados sobre o efeito da nadroparina na capacidade de dirigir ou na capacidade de operar máquinas.

### **Necrose cutânea**

Ocorrências de necrose cutânea foram raramente relatadas. Essas foram precedidas por púrpura ou infiltrações ou dolorosas manchas eritematosas, com ou sem sinais gerais. Nesses casos, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

### **Alergia ao látex**

A tampa de proteção da agulha das seringas preenchidas contém borracha tipo látex e pode causar reações alérgicas em indivíduos que tenham hipersensibilidade ao látex.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A nadroparina deve ser administrada com cuidado em pacientes recebendo agentes anticoagulante oral, (gluco-) corticosteroides sistêmicos e dextranas. Quando a terapia com anticoagulantes for iniciada em pacientes recebendo nadroparina, o tratamento com nadroparina deve ser continuado até a Razão de Normalização Internacional (RNI) ser estabilizada no valor alvo.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento é contra-indicado para uso pediátrico.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde

### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Aspecto Físico / Características Organolépticas**

A solução deve ser visualmente inspecionada antes do uso. Se alguma mudança é observada, a solução deve ser descartada.

Seringas são feitas para uso único e qualquer parte não utilizada de cada seringa deve ser descartada. Soluções não podem ser misturadas com outros preparados ou preparadas novamente.

As recomendações específicas devem ser tomadas a cerca da cronometragem da dose de nadroparina para anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar (ver Advertências e Precauções).

### Como usar

Atenção especial deve ser prestada as instruções de dosagem específicas para cada Heparina de Baixo Peso Molecular patenteada, sendo que diferentes unidades de medida (unidades ou mg) são usadas para expressar doses. Portanto, a nadroparina não deve ser usada alternadamente com outras heparinas de baixo peso molecular durante tratamento contínuo. Além disso, atenção deve ser prestada para uso da formulação correta de nadroparina, de potência única ou dupla, já que isso afetará o regime de dosagem.

Seringas graduadas são indicadas para uso quando ajuste de dose para peso corporal é necessário.

A nadroparina não é planejada para injeção intramuscular.

A contagem de plaquetas deve ser monitorizada durante o tratamento com nadroparina (ver *Advertências e Precauções*).

### ***Técnica de injeção subcutânea:***

O local usual para injeção subcutânea é o lado direito ou esquerdo da parede abdominal, mas a coxa pode ser usada como uma alternativa. Para evitar perda da solução quando fazendo uso de seringas pré-carregadas, a bolha de ar não pode ser expelida da seringa antes da injeção. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente em uma dobra de pele pinçada entre os dedos que deve ser pinçada gentilmente, mas com firmeza até que a injeção seja completada. O local da aplicação da injeção não deve ser friccionado.

### Posologia e Administração

- **Adultos**

### PROFILAXIA DE DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS

#### ***Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)***

##### - *Cirurgia em geral*

A dose recomendada de ***Fraxiparina®*** é 0,3 mL (2850 UI anti-Xa) administrada por via subcutânea de 2 a 4 horas antes da cirurgia e depois mais uma vez ao dia nos dias usubsequentes. O tratamento deve ser contínuo por pelo menos sete dias e durante o período de risco, até o paciente poder se movimentar.

##### - *Cirurgia Ortopédica*

***Fraxiparina®*** é administrada por via subcutânea e a dose é ajustada por peso corporal de acordo com a tabela abaixo. Isto é com base em uma dose alvo de 38 UI anti-Xa por kg de peso corporal e é aumentada em 50% no quarto dia do pós-operatório. A dose inicial é administrada 12 horas antes da cirurgia e uma segunda dose 12 horas após o término da cirurgia. O tratamento é então

continuado uma vez ao dia durante o período de risco e até o paciente poder se movimentar. O período de tratamento mínimo é de 10 dias.

Peso corporal (kg)	12 h antes e depois da cirurgia e após uma vez ao dia até o terceiro dia do pós-operatório		Do quarto dia do pós-operatório em diante	
	Volume injetado (mL)	UI Anti-Xa	Volume injetado (mL)	UI Anti-Xa
<50	0,2	1900	0,3	2850
50-69	0,3	2850	0,4	3800
≥70	0,4	3800	0,6	5700

- *Pacientes clínicos de alto risco em tratamento intensivo (insuficiência respiratória e/ou infecção respiratória e/ou insuficiência cardíaca).*

**Fraxiparina®** é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. A dose deve ser ajustada por peso corporal de acordo com a tabela abaixo. O tratamento deve ser continuado durante o período de risco de tromboembolia.

Peso corporal (kg)	Uma vez ao dia	
	Volume injetado (mL)	UI Anti-Xa
≤70	0,4	3800
>70	0,6	5700

## TRATAMENTO DE DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS

No tratamento de doenças tromboembólicas, a terapia com anti-coagulante oral deve ser iniciada tão logo que for possível, salvo se contra-indicado. O tratamento com **Fraxiparina®** deve ser interrompido antes que o valor da Razão Normalizada Internacional seja alcançado.

### **Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)]**

É recomendado que a **Fraxiparina®** seja administrada por via subcutânea duas vezes ao dia (a cada 12 horas) para duração habitual de 10 dias.

Peso corporal (kg)	<u>Duas vezes ao dia para duração habitual de 10 dias</u>	
	Volume injetado (mL)	UI 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

## PREVENÇÃO DE FORMAÇÃO DE COÁGULO DURANTE A HEMODIÁLISE

### *Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)*

Na prevenção de formação de coágulo durante a hemodiálise, a dose de *Fraxiparina®* deve ser otimizada para cada paciente, também considerando as condições técnicas da diálise.

*Fraxiparina®* é geralmente aplicada em dose única na linha arterial no início de cada sessão. Para pacientes sem risco aumentado de hemorragia, as doses iniciais seguintes são sugeridas de acordo com o peso corporal e geralmente são suficientes para uma sessão de quatro horas.

Peso corporal (kg)	Injetado na linha arterial no início da diálise	
	Volume injetado (mL)	Anti-Xa UI
<50	0,3	2850
50-69	0,4	3800
≥70	0,6	5700

As doses devem ser reduzidas à metade em pacientes com risco aumentado de hemorragia.

Uma dose adicional menor pode ser aplicada durante a diálise para sessões que durem mais que 4 horas. A dose nas sessões de diálise subsequentes deve ser ajustada conforme necessário de acordo com o efeito observado.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados durante cada sessão de diálise para sinais de sangramento ou coagulação no circuito de diálise.

## TRATAMENTO DE ANGINA INSTÁVEL E INFARTO DO MIOCÁRDIO NÃO-Q

### *Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)*

É recomendado que a *Fraxiparina®* seja administrada por via subcutânea duas vezes ao dia (a cada 12 horas). A duração habitual do tratamento é de seis dias. Em estudos clínicos em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio não-Q, a *Fraxiparina®* foi administrada em associação com até 325 mg de ácido acetilsalicílico por dia.



A dose inicial é administrada como uma injeção em *bolus* i.v. e doses subsequentes dadas por injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada por peso corporal de acordo com a tabela abaixo, que é baseada em uma dose alvo de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso corporal (kg)	I.v. inicial em <i>bolus</i>	Injeção subcutânea (a cada 12 horas)	Anti-Xa UI
< 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

- **Crianças e Adolescentes**

A nadroparina não é recomendada para crianças e adolescentes por haver dados insuficientes a respeito de segurança e eficácia para estabelecer a dosagem em pacientes com menos de 18 anos.

- **Idosos**

Não é necessário ajuste de dosagem para pessoa idosa, salvo se a função renal estiver insuficiente. É recomendado que a função renal seja avaliada antes de iniciar o tratamento (*ver Insuficiência Renal abaixo e Farmacocinética*).

- **Insuficiência Renal**

*Profilaxia de doenças tromboembólicas*

A redução da dose não é necessária em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina maior ou igual a 30 mL/min e menor que 60 mL/min) recebendo doses profiláticas de nadroparina (*ver Farmacocinética*). Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min) a dose deve ser reduzida em 25% (*ver Advertências e Precauções e Farmacocinética*).

*Tratamento de doenças tromboembólicas, angina instável e infarto do miocárdio não-Q*

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada recebendo nadroparina para o tratamento destas condições, a dose deve ser reduzida em 25%. A nadroparina é contra-indicada para pacientes com insuficiência renal grave (*ver Advertências e Precauções e Farmacocinética*).

- **Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

## QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reações adversas estão listadas abaixo por classes de órgãos e sistemas.

A seguinte convenção foi usada para classificação de reações adversas em termos de frequência: Muito comum  $\geq 1/10$ , comum  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ , incomum  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ , muito raro  $< 1/10000$ .

### **Distúrbios do sangue e do sistema linfático**

Muito comum: Manifestações hemorrágicas em vários locais, mais frequentes em pacientes com outros fatores de risco (*ver Contraindicações e Interações*).

Raro: Trombocitopenia (trombocitopenia induzida por heparina), trombocitose (*ver Advertências e Precauções*).

Muito raro: Eosinofilia, reversível após descontinuação do tratamento.

### **Distúrbios do sistema imunológico**

Muito raros: Reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema e reações cutâneas), reação anafilactóide

### **Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Muito raro: Hipercalcemia reversível relacionada à supressão de aldosterona induzida por heparina, particularmente em paciente de risco (*ver Advertências e Precauções*).

### **Distúrbios hepatobiliares**

Comum: Transaminases aumentadas, geralmente transitório.

### **Distúrbios gerais e condições do local da administração**

Muito comum: Pequeno hematoma no local da injeção.

Em alguns casos, a emergência de nódulos firmes, que não indicam um encistamento de heparina podem ser observados. Estes nódulos geralmente desaparecem após alguns dias.

Comuns: Reações no local da injeção.

Raro: Calcinose (calcificação de tecidos não-articulares) no local da injeção.

Calcinose é mais frequente em pacientes com produção anormal de fosfato de cálcio, como em alguns casos de deficiência renal crônica.

Muito raro: Necrose cutânea, geralmente ocorrendo no local da injeção.

A necrose cutânea é precedida de erupção cutânea eritematosa púrpura ou infiltrada ou dolorida, com ou sem sinais comuns. Em tais casos, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

### **Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama**

Muito raro: Priapismo.

### **Distúrbio na pele e nos tecidos subcutâneos**

Muito raro: Rash, urticária, eritema, prurido

## **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSAGEM**

### **Sintomas e Sinais**

Hemorragia é o maior sinal clínico de overdose subcutânea ou intravenosa. A contagem de plaquetas e outros parâmetros de coagulação devem ser medidos. Sangramentos menores raramente requerem terapia específica e reduzir ou atrasar as doses subseqüentes de nadroparina é geralmente suficiente.

### **Tratamento**

O uso de sulfato de protamina deve ser considerado apenas em casos sérios. Neutraliza amplamente o efeito anti-coagulante da nadroparina, mas alguns anti-Xa permanecerão.

0.6 mL de sulfato de protamina neutralizam aproximadamente 950 UI anti-Xa de nadroparina.

A quantidade de protamina a ser injetada deve levar em consideração o tempo passado desde a injeção de heparina e uma redução de dose de protamina pode ser apropriada.

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Mantenha a embalagem fechada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do produto encontra-se impresso no cartucho.

Não congelar. Não refrigerar, pois injeções resfriadas podem ser dolorosas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

### III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Farmacodinâmica

##### Código ATC:

B01AB06

##### Mecanismo de Ação

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antitrombóticos – Grupo de heparina

A nadroparina é uma heparina de baixo peso molecular feita por despolimerização de heparina padrão. É uma glicosaminoglicana com peso molecular médio de aproximadamente 4300 daltons.

A nadroparina apresenta uma ligação de alta afinidade à proteína do plasma antitrombina III (ATIII). Esta ligação leva a uma inibição acelerada do fator Xa, que contribui para o alto potencial antitrombótico da nadroparina.

Outros mecanismos que contribuem para a atividade antitrombótica da nadroparina incluem estimulação do inibidor da via do fator tissular TFP1, ativação de fibrinólise via relação direta do ativador de tecido plasminogênio de células endoteliais e a modificação dos parâmetros hemorrágicos (diminuição da viscosidade do sangue, plaquetas e fluidez da membrana granulócita aumentados).

##### *Efeitos Farmacodinâmicos*

A nadroparina tem uma alta proporção de atividade anti-Xa a anti-IIa. Ela tem ação antitrombótica imediata e prolongada.

Comparada com a heparina não-fracionada, a nadroparina tem menos efeito na função e agregação dos trombócitos e apenas um leve efeito na hemostasia primária.

##### Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas da nadroparina foram avaliadas com base na atividade biológica por exemplo medição de atividade anti-fator Xa.

##### Absorção

Seguindo uma administração subcutânea, o máximo da atividade anti-Xa ( $C_{max}$ ) é alcançada depois de aproximadamente 3 a 5 horas ( $T_{max}$ ).

A biodisponibilidade é quase completa (por volta de 88%).

Após injeção intravenosa, o pico plasmático de anti-Xa é alcançado em menos de 10 minutos e a meia-vida é de aproximadamente 2 horas.

### **Eliminação**

A meia-vida de eliminação depois da injeção subcutânea é aproximadamente 3,5 horas. Contudo, a atividade anti-Xa é detectável por pelo menos 18 horas seguindo uma injeção de anti-Xa 1900 UI.

### **Posologia para paciente específico**

#### ***Idosos***

A função renal geralmente diminui com a idade, então a eliminação é mais lenta em idosos (*ver Farmacocinética: Insuficiência Renal abaixo*). A possibilidade de insuficiência renal nesta faixa de idade deve ser considerada e a dosagem deve ser ajustada em conformidade (*ver Advertências e Precauções*).

#### ***Insuficiência Renal***

Em um estudo clínico que investigou a farmacocinética da nadroparina administrada sob a forma intravenosa em pacientes com vários graus de insuficiência renal, uma correlação foi encontrada entre o *clearance* de nadroparina e o *clearance* de creatinina. Comparado com voluntários saudáveis, a AUC média e a meia-vida de eliminação foram aumentadas em 52% a 87% e o *clearance* plasmático médio foi reduzido em 47% a 64% do normal. Ampla variabilidade interindividual foi observada no estudo. Em sujeitos com insuficiência renal grave, com nadroparina subcutânea administrada, a meia-vida de eliminação foi prolongada para aproximadamente 6 horas.

Os resultados indicam que pode ocorrer uma leve acumulação de nadroparina em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina maior ou igual a 30 mL/min e abaixo de 60 mL/min), e, portanto, as doses de nadroparina devem ser reduzidas em 25% em pacientes recebendo nadroparina para o tratamento de doenças tromboembólicas, angina instável e infarto do miocárdio não-Q. (*ver Posologia e Administração; Advertências e Precauções*). A nadroparina é contraindicada para pacientes com insuficiência renal grave recebendo nadroparina para o tratamento destas condições (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min) (*ver Contraindicações*).

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada recebendo nadroparina para a profilaxia de doenças tromboembólicas, não se espera que as exposições de nadroparina em geral excedam aquelas observadas em pacientes com função renal normal recebendo tratamento com doses de nadroparina. Portanto, nenhuma redução de dosagem é necessária neste grupo de pacientes. Em pacientes com insuficiência renal grave recebendo nadroparina em doses profiláticas, uma redução de 25% da dose vai proporcionar uma exposição de nadroparina equivalente àquela observada em pacientes com *clearance* de creatinina na faixa normal (*ver Posologia e Administração e Advertências e Precauções*).

## INDICAÇÕES

### **Fraxiparina®**

Profilaxia de doenças tromboembólicas, tais como:

- aquelas associadas à cirurgia em geral ou ortopédica
- aquelas em pacientes clínicos de alto risco (insuficiência respiratória e/ou infecção respiratória e/ou insuficiência cardíaca), hospitalizadas em unidade de tratamento intensivo.

Tratamento de doenças tromboembólicas.

Prevenção de coagulação durante a hemodiálise.

Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio não-Q.

## CONTRAINDICAÇÕES

A nadroparina é contra-indicada em casos de:

- hipersensibilidade a nadroparina ou qualquer dos excipientes das injeções de nadroparina;
- histórico de trombocitopenia com nadroparina (ver Advertências e Precauções);
- sangramento ativo ou risco aumentado de hemorragia em relação a hemostasias, exceto por coagulação intravascular disseminada não induzida por heparina;
- lesão orgânica com tendência a sangramento (tal como uma úlcera péptica ativa);
- acidente vascular cerebral hemorrágico;
- infecção endocárdica aguda;
- insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min) em pacientes recebendo tratamento para doenças tromboembólicas, angina instável e infarto do miocárdio não-Q;

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Mantenha a embalagem fechada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do produto encontra-se impresso no cartucho.

Não congelar. Não refrigerar, pois injeções resfriadas podem ser dolorosas.

Seringas são feitas para uso único e qualquer parte não utilizada de cada seringa deve ser descartada. Soluções não podem ser misturadas com outros preparados ou re-dispensadas.

As recomendações específicas devem ser tomadas a cerca da cronometragem da dose de nadroparina para anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar (ver Advertências e Precauções).

## POSOLOGIA

- **Adultos**

### PROFILAXIA DE DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS

#### *Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)*

- *Cirurgia em geral*

A dose recomendada de *Fraxiparina®* é 0,3 mL (2850 UI anti-Xa) administrada por via subcutânea de 2 a 4 horas antes da cirurgia e depois mais uma vez ao dia nos dias subsequentes. O tratamento deve ser contínuo por pelo menos sete dias e durante o período de risco, até o paciente poder se movimentar.

- *Cirurgia Ortopédica*

*Fraxiparina®* é administrada por via subcutânea e a dose é ajustada por peso corporal de acordo com a tabela abaixo. Isto é com base em uma dose alvo de 38 UI anti-Xa por kg de peso corporal e é aumentada em 50% no quarto dia do pós-operatório. A dose inicial é administrada 12 horas antes da cirurgia e uma segunda dose 12 horas após o término da cirurgia. O tratamento é então continuado uma vez ao dia durante o período de risco e até o paciente poder se movimentar. O período de tratamento mínimo é de 10 dias.

Peso corporal (kg)	12 h antes e depois da cirurgia e após uma vez ao dia até o terceiro dia do pós-operatório		Do quarto dia do pós-operatório em diante	
	Volume injetado (mL)	UI Anti-Xa	Volume injetado (mL)	UI Anti-Xa
<50	0,2	1900	0,3	2850
50-69	0,3	2850	0,4	3800
≥70	0,4	3800	0,6	5700

- *Pacientes clínicos de alto risco em tratamento intensivo (insuficiência respiratória e/ou infecção respiratória e/ou insuficiência cardíaca).*

*Fraxiparina®* é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. A dose deve ser ajustada por peso corporal de acordo com a tabela abaixo. O tratamento deve ser continuado durante o período de risco de tromboembolia.

Peso corporal (kg)	Uma vez ao dia	
	Volume injetado (mL)	UI Anti-Xa
≤70	0,4	3800

>70	0,6	5700
-----	-----	------

## TRATAMENTO DE DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS

No tratamento de doenças tromboembólicas, a terapia com anti-coagulante oral deve ser iniciada tão logo que for possível salvo se contra-indicado. O tratamento com **Fraxiparina®** deve ser interrompido antes que o valor da Razão Normalizada Internacional (International Normalised Ratio) seja alcançado.

### **Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)]**

É recomendado que a **Fraxiparina®** seja administrada por via subcutânea duas vezes ao dia (a cada 12 horas) para duração habitual de 10 dias.

Peso corporal (kg)	<u>Duas vezes ao dia</u> para duração habitual de 10 dias	
	Volume injetado (mL)	UI 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

## PREVENÇÃO DE FORMAÇÃO DE COÁGULO DURANTE A HEMODIÁLISE

### **Fraxiparina® (9500 UI AXa /mL)]**

Na prevenção de formação de coágulo durante a hemodiálise, a dose de **Fraxiparina®** deve ser otimizada para cada paciente, também considerando as condições técnicas da diálise.

**Fraxiparina®** é geralmente aplicada em dose única na linha arterial no início de cada sessão. Para pacientes sem risco aumentado de hemorragia, as doses iniciais seguintes são sugeridas de acordo com o peso corporal e geralmente são suficientes para uma sessão de quatro horas.

Peso corporal (kg)	Injetado na linha arterial no início da diálise	
	Volume injetado (mL)	Anti-Xa UI
<50	0,3	2850
50-69	0,4	3800
≥70	0,6	5700

As doses devem ser reduzidas à metade em pacientes com risco aumentado de hemorragia.



Uma dose adicional menor pode ser aplicada durante a diálise para sessões que durem mais de 4 horas. A dose nas sessões de diálise subsequentes devem ser ajustadas conforme necessário de acordo com o efeito observado.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados durante cada sessão de diálise para sinais de sangramento ou coagulação no circuito de diálise.

## TRATAMENTO DE ANGINA INSTÁVEL E INFARTO DO MIOCÁRDIO NÃO-Q

### *Fraxiparina*<sup>®</sup> (9500 UI AXa /mL)]

É recomendado que a *Fraxiparina*<sup>®</sup> seja administrada por via subcutânea duas vezes ao dia (a cada 12 horas). A duração habitual do tratamento é de seis dias. Em estudos clínicos em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio não-Q, a *Fraxiparina*<sup>®</sup> foi administrada em associação com até 325 mg de ácido acetilsalicílico por dia.

A dose inicial é administrada como uma injeção em *bolus* i.v. e doses subsequentes dadas por injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada por peso corporal de acordo com a tabela abaixo, que é baseada em uma dose alvo de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso corporal (kg)	I.v. inicial em <i>bolus</i>	Injeção subcutânea (a cada 12 horas)	Anti-Xa UI
< 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

- **Crianças e Adolescentes**

A nadroparina não é recomendada para crianças e adolescentes por haver dados insuficientes a respeito de segurança e eficácia para estabelecer a dosagem em pacientes com menos de 18 anos.

- **Idosos**

Não é necessário ajuste de dosagem para pessoa idosa, salvo se a função renal estiver insuficiente. É recomendado que a função renal seja avaliada antes de iniciar o tratamento (*ver Insuficiência Renal abaixo e Farmacocinética*).

- **Insuficiência Renal**

*Profilaxia de doenças tromboembólicas*

A redução da dose não é necessária em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina maior ou igual a 30 mL/min e menor que 60 mL/min) recebendo doses profiláticas de nadroparina (*ver Farmacocinética*). Em paciente com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 30 mL/min) a dose deve ser reduzida em 25% (*ver Advertências e Precauções e Farmacocinética*).

*Tratamento de doenças tromboembólicas, angina instável e infarto do miocárdio não-Q*

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada recebendo nadroparina para o tratamento destas condições, a dose deve ser reduzida em 25%. A nadroparina é contra-indicada para pacientes com insuficiência renal grave (*ver Advertências e Precauções e Farmacocinética*).

- **Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

## AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### **Trombocitopenia induzida pela heparina**

Devido à possibilidade de trombocitopenia induzida por heparina, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada durante o tratamento com nadroparina.

Casos raros de trombocitopenia, ocasionalmente graves, foram relatados, o que pode estar associado à trombose arterial ou venosa. Tal diagnóstico deve ser considerado nas seguintes situações:

- trombocitopenia;
- qualquer redução significativa no nível de plaquetas (de 30% a 50 % comparado com o valor base);
- piora da trombose inicial durante a terapia;
- se ocorrer trombose durante o tratamento;
- coagulação intravascular disseminada.

Neste evento, o tratamento com nadroparina deve ser interrompido.

Estes efeitos são provavelmente de natureza imunoalérgica e na hipótese de primeiro tratamento são relatadas principalmente entre o 5º e o 21º dia de terapia, mas podem ocorrer bem antes se há histórico de trombocitopenia induzida pela heparina.

Se há histórico de trombocitopenia ocorrendo com heparina (seja heparina padrão ou de baixo peso molecular), o tratamento com nadroparina pode ser considerado se necessário. Em tais casos, monitorização clínica cuidadosa e cálculo da contagem de plaquetas devem ser realizados pelo menos uma vez ao dia. Se ocorrer trombocitopenia, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Quando ocorre trombocitopenia com a heparina (seja heparina padrão ou de baixo peso molecular), substituição com uma classe diferente de antitrombótico deve ser considerada. Se não disponível, então, a substituição com outra heparina de baixo peso molecular pode ser considerada se a administração de heparina for necessária. Em tais casos, a monitorização da contagem de plaquetas deve ser realizada pelo menos diariamente e o tratamento deve ser descontinuado o quanto antes, já que casos de trombocitopenia inicial persistentes depois da substituição foram relatados (ver Contra-indicações).

Testes *in vitro* de agregação plaquetária são de valor apenas limitado no diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina.

### **Hipercalemia**

A heparina pode suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a hipercalemia, especialmente em pacientes com potássio aumentado no plasma ou com risco de níveis aumentados de potássio no plasma, tais como pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente ou aqueles tomando drogas que podem causar hipercalemia (por exemplo, inibidores de da enzima conversora da angiotensina (ECA), anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's).

O risco de hipercalemia parece aumentar com a duração da terapia, mas é geralmente reversível.

O potássio no plasma deve ser monitorizado em pacientes em risco.

### **Anestesia espinal/epidural/punção lombar espinal e drogas concomitantes**

O risco de hematomas espinhais/epidurais é aumentado por cateteres epidurais permanentes ou pelo uso concomitante de drogas que possam afetar a hemostasia, tais como AINE's, inibidores de plaquetas e outros anti-coagulantes. O risco também parece ser aumentado por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Portanto, a prescrição concomitante de um bloqueio neuroaxial e de uma terapia anti-coagulante deve ser decidida após benefício individual cuidadoso / avaliação de risco nas seguintes situações:

- em pacientes já tratados com anticoagulantes, os benefícios de um bloqueio neuroaxial devem ser cuidadosamente confrontados com os riscos;
- em pacientes agendados para se submeterem à cirurgia com bloqueio neuroaxial devem ser cuidadosamente confrontados com os riscos.

No caso de pacientes com punção espinal lombar, anestesia espinal ou epidural, o mínimo de 12 horas deve decorrer entre a injeção de nadroparina, em doses profiláticas ou 24 horas em doses de tratamento, e a inserção ou remoção do cateter ou agulha espinal/epidural. Para pacientes com comprometimento renal, intervalos maiores podem ser considerados.

Os pacientes devem ser frequentemente monitorizados para sinais de sintomas de debilidade neurológica. Se for observado comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente.

### **Salicilato, antiinflamatórios não-esteroidais e drogas anti-plaquetárias**

Na profilaxia ou tratamento de doenças tromboembólicas venosas e na prevenção de coagulação durante a hemodiálise, o uso concomitante de ácido acetilsalicílico, outros salicilatos, antiinflamatórios não-esteroidais (AINE's) e agentes anti-plaquetários não é recomendado, já que podem aumentar o risco de sangramento. Nos casos em que tais combinações não puderem ser evitadas, a monitorização cuidadosa clínica e biológica deve ser empreendida.

Em estudos clínicos em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio não-Q, a nadroparina foi administrada em associação com até 325 mg de ácido acetilsalicílico por dia (ver *Posologia e Administração*).

### **Efeitos na Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas**

Não há dados sobre o efeito da nadroparina na capacidade de dirigir ou na capacidade de operar máquinas.

### **Gravidez**

Estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos teratogênicos ou fetotóxicos. Entretanto, existem dados clínicos limitados relativos a passagem transplacentária de nadroparina em mulheres grávidas. Portanto, o uso de nadroparina durante a gravidez não é aconselhado, salvo se os benefícios terapêuticos excederem os possíveis riscos.

Categoria "B" de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Lactantes**

Há informações limitadas sobre a excreção de nadroparina no leite materno. Portanto, o uso de nadroparina durante a amamentação não é aconselhado.

### **Necrose cutânea**

Ocorrências de necrose cutânea foram raramente relatadas. Essas foram precedidas por púrpura ou infiltrações ou dolorosas manchas eritematosas, com ou sem sinais gerais. Nesses casos, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

### **Alergia ao látex**

A tampa de proteção da agulha das seringas preenchidas contém borracha tipo látex e pode causar reações alérgicas em indivíduos que tenham hipersensibilidade ao látex.

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Cuidado deve ser tomado quando a nadroparina é administrada nas seguintes situações, pois podem estar associadas a um risco aumentado de sangramento:

- insuficiência hepática;
- hipertensão arterial grave;
- histórico de úlcera péptica e outra lesão orgânica com tendência a sangramento;
- doença vascular da corio-retina;

- durante o período pós-operatório seguinte à cirurgia cerebral, da medula espinhal ou ocular.

### ***Insuficiência Renal***

Sabe-se que a nadroparina é principalmente excretada pelos rins, o que resulta em uma exposição aumentada à nadroparina em pacientes com insuficiência renal (Ver Farmacocinética – Insuficiência renal). Pacientes com função renal debilitada apresentam maior risco de sangramento e devem ser tratados com cautela.

A decisão quanto à adequação ou não da redução da dose para pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min deve ser baseada na avaliação médica do risco de sangramento do paciente versus o risco de tromboembolismo (Ver Posologia e Administração)

### ***Idosos***

Recomenda-se que a função renal seja avaliada antes de iniciar o tratamento (ver *Contraindicações*).

### ***Crianças e Adolescentes***

A nadroparina não é recomendada para crianças e adolescentes por haver dados insuficientes a respeito de segurança e eficácia para estabelecer a dosagem em pacientes com menos de 18 anos.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A nadroparina deve ser administrada com cuidado em pacientes recebendo agentes anti-coagulantes orais, (gluco-) corticosteroides sistêmicos e dextranas. Quando a terapia com anti-coagulantes for iniciada em pacientes recebendo nadroparina, o tratamento com nadroparina deve ser continuado até a Razão de Normalização Internacional (RNI) ser estabilizada no volume alvo.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistema de órgão e frequência.

A seguinte convenção foi usada para classificação de reações adversas e termos de frequência: muito comum  $\geq 1/10$ , comum  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ , incomum  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ , rara  $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ , muito rara  $< 1/10000$ .

<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito comum:	Manifestações hemorrágicas em vários locais, mais frequentes em pacientes com outros fatores de risco ( <i>ver Contraindicações e Interações</i> ).
Raro:	Trombocitopenia (trombocitopenia induzida por heparina) ( <i>ver Advertências e Precauções</i> ), trombocitose.
Muito raro:	Eosinofilia, reversível após descontinuação do tratamento.
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	

Muito raros:	Reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema e reações cutâneas), reação anafilactoide.
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Muito raro:	Hipercalemia reversível relacionada à supressão de aldosterona induzida por heparina, particularmente em paciente com risco ( <i>ver Advertências e Precauções</i> ).
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Comum:	Transaminases aumentadas, geralmente transitório.
<b>Distúrbios do sistema reprodutor e mamas</b>	
Muito raros:	Priapismo.
<b>Distúrbios gerais e condições do local da administração</b>	
Muito comum:	Pequeno hematoma no local da injeção.
Em alguns casos, a emergência de nódulos firmes, que não indicam um encistamento de heparina podem ser observados. Estes nódulos geralmente desaparecem após alguns dias.	
Comuns: Reações no local da injeção.	
Raro: Calcinose no local da injeção.	
Calcinose é mais frequente em pacientes com produção anormal de fosfato de cálcio, como em alguns casos de deficiência renal crônica.	
Muito raro:	Necrose cutânea, geralmente ocorrendo no local da injeção.
A necrose cutânea é precedida de erupção cutânea eritematosa púrpura ou infiltrada ou dolorida, com ou sem sinais comuns. Em tais casos, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.	
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama</b>	
Muito raro:	Priapismo.
<b>Distúrbio na pele e nos tecidos subcutâneos</b>	
Raro	<i>Rash</i> , urticária, eritema, prurido

## SUPERDOSAGEM

### Sintomas e Sinais

Hemorragia é o maior sinal clínico de overdose subcutânea ou intravenosa. A contagem de plaquetas e outros parâmetros de coagulação devem ser medidos. Sangramentos menores raramente requerem terapia específica e reduzir ou atrasar as doses subsequentes de nadroparina é geralmente suficiente.

### Tratamento

O uso de sulfato de protamina deve ser considerado apenas em casos sérios. Neutraliza amplamente o efeito anti-coagulante da nadroparina, mas alguns anti-Xa permanecerão.

0.6 mL de sulfato de protamina neutralizam aproximadamente 950 UI anti-Xa de nadroparina.

A quantidade de protamina a ser injetada deve levar em consideração o tempo passado desde a injeção de heparina e uma redução de dose de protamina pode ser apropriada.

## ARMAZENAGEM

Mantenha a embalagem fechada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do produto encontra-se impresso no cartucho.

Não congelar. Não refrigerar, pois injeções resfriadas podem ser dolorosas.

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Fabricado por: Glaxo Wellcome Production

1, Rue de L'Abbaye, 76960, Notre Dame de Bondeville - França

Importado, registrado e embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0265

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

<p><b>Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800 701 22 33 Discagem Direta Gratuita</b></p>
--

CRF-RJ N.º 5522

Fraxiparina\_inj\_101070265\_GDS07IPI06N03