

SELEDIE 11.400 U.I. antiXa/0,6 ml soluzione iniettabile
SELEDIE 15.200 U.I. antiXa/0,8 ml soluzione iniettabile
SELEDIE 19.000 U.I. antiXa/1 ml soluzione iniettabile
nadroparina calcica

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antitrombotici - derivati dall'eparina

INDICAZIONI

Trattamento delle trombosi venose profonde.

CONTROINDICAZIONI

Nadroparina è controindicata nei casi di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- anamnesi positiva per trombocitopenia con nadroparina (vedere anche Precauzioni per l'uso)
- sanguinamento attivo o aumentato rischio emorragico legati a disturbi dell'emostasi, ad eccezione della coagulazione intravascolare disseminata non indotta da eparina
- lesioni organiche a rischio di sanguinamento (ulcera peptica in fase attiva, retinopatie, sindrome emorragica)
- accidenti cerebrovascolari emorragici
- endocardite infettiva acuta
- insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) in pazienti che ricevono trattamento per trombosi venosa profonda
- nefropatie e pancreopatie gravi, ipertensione arteriosa grave, traumi cranioencefalici gravi nel periodo postoperatorio
- l'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina a basso peso molecolare per uso terapeutico.

PRECAUZIONI PER L'USO

Trombocitopenia indotta da eparina

A causa della possibilità di trombocitopenia indotta da eparina, la conta piastrinica deve essere monitorata durante tutto il corso del trattamento con nadroparina.

Sono stati riportati rari casi di trombocitopenia, occasionalmente grave, che può essere associata a trombosi arteriosa o venosa. Si deve prendere in considerazione tale diagnosi nelle seguenti situazioni:

- trombocitopenia
- qualsiasi riduzione significativa del livello delle piastrine (30-50% in confronto al valore basale)
- peggioramento della trombosi iniziale, in corso di terapia
- trombosi che si presenta durante il trattamento
- coagulazione intravascolare disseminata.

In questi casi il trattamento con nadroparina deve essere interrotto.

Tali effetti sono probabilmente di natura immuno-allergica e, nel caso di un primo trattamento, sono stati riportati principalmente tra il 5° ed il 21° giorno di terapia, ma possono comparire anche molto più precocemente in caso di anamnesi positiva per trombocitopenia indotta da eparina.

In caso di anamnesi positiva per trombocitopenia comparsa con il trattamento con eparina (sia standard che a basso peso molecolare), si può prendere in considerazione, se necessario, il trattamento con nadroparina. In tali casi, un attento monitoraggio clinico e la verifica della conta piastrinica devono essere effettuati almeno una volta al giorno. Se compare trombocitopenia, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Quando la trombocitopenia compare con l'uso di eparina (standard o a basso peso molecolare), deve essere presa in considerazione la sostituzione con un anti-trombotico di una classe differente.

Se ciò non fosse possibile, ma comunque fosse necessaria la somministrazione di eparina, si può prendere in considerazione la sostituzione con un'altra eparina a basso peso molecolare. In tali casi, il monitoraggio della conta piastrinica deve essere effettuato almeno giornalmente ed il trattamento deve essere sospeso non appena possibile, in quanto sono stati descritti casi di trombocitopenia iniziale che continuava dopo la sostituzione (vedere Controindicazioni).

I test di aggregazione piastrinica *in vitro* sono solo di limitato valore nella diagnosi di trombocitopenia indotta da eparina.

Nadroparina deve essere somministrata con cautela nelle situazioni seguenti, che possono essere associate ad un aumento del rischio di emorragia:

- insufficienza epatica
- ipertensione arteriosa grave
- storia clinica di ulcera peptica o di altre lesioni organiche a rischio di sanguinamento
- malattie vascolari della corioretina
- durante il periodo post-operatorio a seguito di chirurgia cerebrale, del midollo spinale o dell'occhio, e nei traumi cranici.

Insufficienza renale

E' noto che nadroparina è principalmente escretata attraverso i reni, il che dà luogo ad una maggiore esposizione alla nadroparina per i pazienti affetti da insufficienza renale. I pazienti con funzionalità renale compromessa presentano un maggior rischio di sanguinamento e devono essere trattati con cautela.

L'eventuale riduzione del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min e 50 ml/min, deve essere basata sulla valutazione clinica, da parte del medico, del rischio individuale di sanguinamento rispetto al rischio di tromboembolismo (vedere Dose, modo e tempo di somministrazione).

Anziani

Si raccomanda di verificare la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento (vedere Controindicazioni).

Iperkaliemia

L'eparina può sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente iperkaliemia, particolarmente in quei pazienti con potassio plasmatico elevato, o a rischio di aumento dei livelli di potassio plasmatico, come i pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica pre-esistente o che assumono farmaci che possono causare iperkaliemia (per esempio inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE-inibitori), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)).

Sembra che il rischio di iperkaliemia aumenti in relazione alla durata della terapia, ma in genere esso è reversibile.

Nei pazienti a rischio si deve monitorare il potassio plasmatico.

Anestesia spinale/epidurale, puntura spinale lombare e farmaci concomitanti

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o epidurale, l'uso di eparina a basso peso molecolare può essere raramente associato ad ematomi, che possono portare ad una paralisi prolungata o permanente.

Il rischio di ematomi spinali/epidurali è aumentato da cateteri epidurali a permanenza o dall'uso concomitante di altri farmaci che possono influenzare l'emostasi, come gli antinfiammatori non-steroidi (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o altri anticoagulanti. Il rischio risulta inoltre aumentato da traumi o da punture epidurali o spinali ripetute.

Pertanto, il ricorso concomitante ad un blocco neuroassiale e ad una terapia anti-coagulante deve essere deciso dopo aver stabilito con attenzione il bilancio rischio/beneficio individuale nelle situazioni seguenti:

- nei pazienti già trattati con anti-coagulanti, i benefici di un blocco neuroassiale devono essere attentamente valutati in confronto ai rischi;
- nei pazienti in cui si prevede di ricorrere a chirurgia elettiva con blocco neuroassiale, i benefici della terapia anticoagulante devono essere attentamente valutati in confronto ai rischi.

Nel caso di pazienti sottoposti a puntura spinale lombare, anestesia spinale o anestesia epidurale, devono intercorrere 12 ore tra l'iniezione di nadroparina a dosi profilattiche e l'inserimento o la rimozione del catetere o dell'ago spinale/epidurale ed almeno 24 ore nel caso di iniezioni di nadroparina a dosi di trattamento, tenendo conto delle caratteristiche del prodotto e del profilo del paziente. Per i pazienti con insufficienza renale si devono prendere in considerazione intervalli di tempo maggiori. La dose successiva non va somministrata fino a quando non siano trascorse almeno 4 ore.

La risomministrazione di nadroparina deve essere ritardata fino a quando la procedura chirurgica è stata completata.

I pazienti devono essere frequentemente controllati per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come dolore alla schiena, deficit sensoriali o motori (intorpidimento o debolezza agli arti inferiori) disfunzione intestinale e/o vescicale. Se si nota una compromissione neurologica, è necessario un trattamento d'urgenza. Gli operatori sanitari devono essere preparati ad individuare tali segni e sintomi.

I pazienti devono essere avvisati di informare immediatamente un medico o un operatore sanitario se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.

Nel caso si sospettino segni o sintomi di ematoma spinale, si deve fare con urgenza una diagnosi ed intervenire con il trattamento che includa la decompressione del midollo spinale.

Se durante il posizionamento del catetere si è verificato un sanguinamento significativo o evidente, prima di iniziare/riprendere la terapia con eparina è necessario effettuare una accurata valutazione del rapporto di beneficio/rischio.

Necrosi cutanea

Necrosi cutanea è stata riportata molto raramente. Essa è preceduta da porpora o placche eritematose infiltrate o dolenti, con o senza sintomi generali. In tali casi, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Nadroparina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che ricevono agenti anti-coagulanti orali, (gluco-) corticosteroidi sistemici e destrani. Quando si inizia la terapia anticoagulante orale nei pazienti che ricevono nadroparina, il trattamento con nadroparina deve essere continuato fino a che l'International Normalised Ratio (INR) si sia stabilizzato sul valore richiesto.

Salicilati, antinfiammatori non-steroidi e farmaci anti-aggreganti piastrinici

Nella profilassi o nel trattamento di disturbi tromboembolici venosi e nella prevenzione della coagulazione durante l'emodialisi, l'uso concomitante di aspirina, di altri salicilati, di FANS e di agenti antiaggreganti piastrinici non è raccomandato, in quanto tali farmaci possono aumentare il rischio di emorragia. Quando tali combinazioni non possono essere evitate, si raccomanda di monitorare attentamente i parametri clinici e biologici.

Associazioni sconsigliate

- Acido acetilsalicilico ed altri salicilati (per via generale)
Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati).
Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico.
- FANS (per via generale)
Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei).
Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.
- Ticlopidina: aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina).
È sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina: l'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.
- Altri antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc.): aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:

- Anticoagulanti orali
Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina.
Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali:
 - rinforzare la sorveglianza clinica e biologica (tempo di Quick espresso in INR).
 - per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina. A causa del tempo di latenza necessario affinché l'anticoagulante orale sia pienamente efficace, si deve continuare il trattamento con eparina fino a quando l'INR si sia stabilizzato nel range terapeutico (compreso tra 2 e 3).
- Glucocorticoidi (via generale)
Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni.
L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.
- Destrano (via parenterale)
Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.
- In caso di somministrazione contemporanea di acido ascorbico, antistaminici, digitale, penicilline e.v., tetracicline o fenotiazine si può avere una inibizione dell'attività del farmaco.

AVVERTENZE SPECIALI**Fertilità, gravidanza ed allattamento****Fertilità**

Non esistono studi clinici sull'effetto di nadroparina sulla fertilità.

Gravidanza

Gli studi nell'animale non hanno evidenziato alcuna attività teratogena o fetotossica. Tuttavia, esistono solo dati clinici limitati riguardanti il passaggio di nadroparina attraverso la placenta nelle donne in gravidanza. Pertanto l'uso di nadroparina in gravidanza non è consigliato a meno che i benefici terapeutici superino i possibili rischi.

Allattamento

Le informazioni sull'escrezione di nadroparina nel latte materno sono limitate. Le attuali conoscenze indicano che, per effetto delle dimensioni molecolari delle eparine a basso peso molecolare e dell'inattivazione gastrointestinale, il passaggio nel latte materno e l'assorbimento per via orale da parte del lattante è verosimilmente trascurabile. Tuttavia, come precauzione, alle madri che allattano e che ricevono nadroparina, deve essere consigliato di non allattare.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non miscelare nadroparina calcica con altre preparazioni.

Non congelare. Non conservare in frigorifero poiché iniezioni troppo fredde possono essere dolorose.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Si deve porre particolare attenzione alle istruzioni per il dosaggio, specifiche per differenti marchi di eparina a basso peso molecolare, in quanto per ciascuna eparina a basso peso molecolare vengono usati sistemi di misura differenti per esprimere le dosi (Unità o mg).

Pertanto nadroparina non deve essere usata in modo intercambiabile con altre eparine a basso peso molecolare nel corso del trattamento.

SELEDIE non va somministrata per via intramuscolare.

La somministrazione di nadroparina nel periodo di tempo prossimo ad una anestesia spinale / epidurale o ad una iniezione lombare spinale deve seguire specifiche raccomandazioni (vedere "Precauzioni per l'uso").

Tecnica di iniezione sottocutanea

SELEDIE deve essere somministrata per via sottocutanea; l'iniezione deve essere praticata nella cintura addominale anterolaterale o posterolaterale, alternando il lato destro ed il sinistro. La coscia può essere un sito alternativo.

Per evitare perdite di soluzione nell'utilizzo di siringhe preriempite, non si deve espellere la bolla d'aria dalla siringa prima di eseguire l'iniezione.

L'ago deve essere introdotto interamente, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore.

La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Al termine dell'iniezione non strofinare la cute, ma operare una modica pressione sulla sede.

In caso di posologia adattata al peso del paziente si aggiusta il volume da somministrare portando il pistone sulla tacca desiderata tenendo la siringa in posizione verticale.

La soluzione iniettabile di nadroparina deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso per verificare la presenza di materiale particolato o di cambiamento di colore. Se si nota visivamente qualsiasi cambiamento, la soluzione deve essere eliminata.

Le siringhe sono da utilizzare una sola volta e deve essere eliminato qualsiasi contenuto non utilizzato di ciascuna siringa. Le soluzioni non devono essere mescolate con altre preparazioni o ri-somministrate.

Trattamento delle trombosi venose profonde***Somministrazione per via sottocutanea***

Un'iniezione AL GIORNO per 10 giorni alla dose di 171 U.I. antiXa/kg.

A titolo d'esempio e in funzione del peso del paziente le posologie da somministrare sono le seguenti:

Trattamento delle trombosi venose profonde		
Peso corporeo kg	1 iniezione al giorno per 10 giorni	
	Volume di nadroparina per iniezione (ml)	UI antiXa
< 50	0,4 ml	7600
50 – 59	0,5 ml	9500
60 – 69	0,6 ml	11400
70 – 79	0,7 ml	13300
80 – 89	0,8 ml	15200
≥ 90	0,9 ml	17100

Se non ci sono controindicazioni, iniziare appena possibile una terapia orale anticoagulante. Non si deve interrompere il trattamento con nadroparina prima di aver raggiunto l'INR (International Normalised Ratio) richiesto.

Per tutta la durata del trattamento con nadroparina si deve effettuare il monitoraggio della conta piastrinica (vedere "Controindicazioni" e "Precauzioni per l'uso").

Bambini ed adolescenti

La nadroparina non è raccomandata nei bambini ed adolescenti in quanto non esistono dati sufficienti di sicurezza ed efficacia per stabilire il dosaggio nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nell'anziano, a meno che la funzionalità renale non sia ridotta. Si raccomanda di verificare la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento (vedere di seguito Insufficienza renale).

Insufficienza renale

Trattamento delle trombosi venose profonde

Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min) che ricevono nadroparina per il trattamento di tali condizioni, non è necessaria una riduzione della dose.

Un'insufficienza renale sia moderata che grave è associata ad un'aumentata esposizione alla nadroparina. Questi pazienti presentano un maggior rischio di tromboembolismo ed emorragia.

Laddove il medico giudichi appropriata una riduzione del dosaggio, tenuto conto dei fattori individuali di rischio emorragico e tromboembolico, in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina maggiore o uguale a 30 ml/min e minore di 50 ml/min) la dose deve essere ridotta in misura variabile dal 25% al 33% (vedere Precauzioni per l'uso).

Nadroparina è controindicata in pazienti con insufficienza renale grave (vedere Precauzioni per l'uso).

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica.

SOVRADOSAGGIO

Sintomi e segni

La manifestazione clinica più evidente del sovradosaggio, sia per via sottocutanea che endovenosa, è l'emorragia. In tal caso deve essere effettuata una conta piastrinica e devono essere misurati altri parametri di coagulazione.

I sanguinamenti minori raramente richiedono una terapia specifica e generalmente è sufficiente ridurre o ritardare le dosi successive di nadroparina.

Trattamento

Soltanto nei casi gravi si deve prendere in considerazione l'uso della protamina solfato, che neutralizza in gran parte l'effetto anticoagulante di nadroparina, anche se rimane parte dell'attività antiXa.

0,6 ml di protamina solfato neutralizzano circa 950 U.I. antiXa di nadroparina. Per la quantità di protamina da iniettare si deve tenere conto del tempo trascorso dall'iniezione di eparina ed eventualmente effettuare una riduzione della dose di protamina.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Seledie può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistema, organo, classe e frequenza.

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione degli eventi avversi in termini di frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$, non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raro da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$, molto raro $< 1/10000$.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: manifestazioni emorragiche in vari siti (inclusi casi di ematoma spinale), più frequenti in pazienti con altri fattori di rischio (vedere Controindicazioni e Precauzioni per l'uso).

Raro: trombocitopenia (inclusa quella indotta da eparina), (vedere Precauzioni per l'uso), trombocitosi.

Molto raro: eosinofilia, reversibile in seguito ad interruzione del trattamento.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità (compreso angioedema e reazioni cutanee), reazione anafilattoide.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperkaliemia reversibile correlata alla soppressione, indotta da eparina, della secrezione di aldosterone, in particolare nei pazienti a rischio (vedere Precauzioni per l'uso).

Patologie epatobiliari

Comune: aumento delle transaminasi, in genere transitorio.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: priapismo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: rash, orticaria, eritema, prurito.

Molto raro: necrosi cutanea, normalmente al sito di iniezione (vedere Precauzioni per l'uso).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: ematoma nel sito dell'iniezione. In alcuni casi si può notare la comparsa di noduli fissi che non sono indice di un incistamento di eparina. Generalmente questi noduli scompaiono dopo alcuni giorni.

Comune: reazione nel punto di iniezione.

Raro: calcinosi nel punto di iniezione.

La calcinosi è più frequente nei pazienti con produzione anormale di fosfato di calcio, così come in alcuni casi di insufficienza renale cronica.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Tenere SELEDIE fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Non usi SELEDIE dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

1 siringa preriempita contiene ml: 0,6 0,8 1

Principio attivo:

nadroparina calcica (U.I.antiXa) 11.400 15.200 19.000

Eccipienti:

calcio idrossido soluzione o acido cloridrico diluito - acqua per preparazioni iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Confezioni di 2 siringhe preriempite graduate pronte per l'uso da 0,6 ml (11.400 U.I.antiXa)

Confezioni di 2 siringhe preriempite graduate pronte per l'uso da 0,8 ml (15.200 U.I.antiXa)

Confezioni di 2 siringhe preriempite graduate pronte per l'uso da 1 ml (19.000 U.I.antiXa)

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 – Milano - Italia

PRODUTTORE

Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 Milano - Italia

o in alternativa:

Glaxo Wellcome Production - 1, Rue de l'Abbaye - Notre Dame de Bondeville - (Francia)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

Marzo 2014