

UPUTSTVO ZA LEK

Fraxiparine[®], 2850 i.j./0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Fraxiparine[®], 3800 i.j./0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Fraxiparine[®], 5700 i.j./0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

nadroparin-kalcijum

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primenjujete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Fraxiparine i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Fraxiparine
3. Kako se primenjuje lek Fraxiparine
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Fraxiparine
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Fraxiparine i čemu je namenjen

Lek Fraxiparine sadrži aktivnu supstancu nadroparin-kalcijum, koja pripada grupi antitrombotičkih lekova (heparini male molekulske mase). Ovaj lek pomaže u sprečavanju stvaranja ugrušaka u krvnim sudovima (tromboze) ili se koristi u lečenje već nastalih ugrušaka.

Lek Fraxiparine se primenjuje

- Za sprečavanje nastanka tromboze pre, tokom i posle operacija:
 - Za primarnu profilaksu duboke venske tromboze (stvaranje tromba u krvnom sudu), neposredno pre i posle operacije, kod pacijenata:
 - sa niskim, umerenim i visokim rizikom od tromboembolije (začepljenje krvnog suda trombom),
 - kod pacijenata koji se podvrgavaju velikom hirurškom zahvatu (kao što je elektivna hirurgija kuka (zamenjena kuka)).
 - Za terapiju tromboze u dubokim venama.
 - Za profilaksu tromboze i sprečavanje koagulacije vezane za cirkulaciju van tela u toku hemodijalize i hemofiltracije.

2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Fraxiparine

Lek Fraxiparine ne smete primenjivati:

- ukoliko ste preosetljivi (alergični) na nadroparin, heparin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
- ukoliko imate ili ste imali smanjen broj trombocita (krvnih pločica) koji se dovodi u vezu sa primenom heparina (tip II trombocitopenija) ili ste imali smanjen broj trombocita prilikom primene nadroparina
- ukoliko imate oštećenje organa koje je sklono krvarenju, npr.:
 - čir na želucu ili dvanaestopalačnom crevu
 - krvarenje u mozgu ili
 - poremećaj zida krvnog suda u mozgu (aneurizma)
- u slučaju krvarenja u oku ili drugog aktivnog krvarenja ili povećanog rizika za nastanak krvarenja, u vezi sa poremećajima hemostaze (hemoragijska dijateza, nedostatak faktora koagulacije, izrazito smanjenje broja trombocita), osim kod diseminovane intravaskularne koagulacije koja nije uzrokovana upotrebom heparina
- u slučaju moždanog udara uzrokovanog krvarenjem u mozgu
- u slučaju teške nekontrolisane hipertenzije (povišenog krvnog pritiska)
- u slučaju teškog oštećenja funkcije jetre
- u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (kada je vrednost klirensa kreatinina ispod 30 mL/min) osim tokom hemodijalize
- u slučaju bakterijske infekcije srca (endokarditis)
- u slučaju povrede ili hirurške intervencije na centralnom nervnom sistemu, očima ili ušima
- ukoliko imate poremećaj mrežnjače (retinopatiju) ili krvarenje u staklastom telu oka
- u slučaju pretećeg abortusa
- u slučaju terapije duboke venske tromboze: regionalna anestezija (spinalna ili epiduralna anestezija), lumbalna punkcija.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, pre nego što Vam propiše lek Fraxiparine:

- ukoliko imate smanjen broj ili poremećaj funkcije trombocita
- ukoliko imate teško oboljenje bubrega, jetre ili pankreasa

- ukoliko ste preterano gojazni. Kod gojaznih pacijenata rizik od tromboembolijskih događaja je povećan. Ukoliko ste gojazni bićete pažljivo praćeni tokom primene ovog leka, kako bi se na vreme uočili znaci i simptomi tromboembolijskih događaja.
- ukoliko imate nekontrolisan, visok krvni pritisak
- ukoliko ste ranije imali ćir na želucu ili dvanaestopalaćnom crevu
- kod sumnje na maligno oboljenje sa sklonošću ka krvarenju
- ukoliko imate oboljenje krvnih sudova oka
- ukoliko ste nedavno imali operaciju mozga, kićmene moćdine ili oka
- ukoliko imate probleme sa kamenom u bubregu i mokraćnim putevima
- ukoliko treba da se podvrgnete lumbalnoj punkciji
- ukoliko treba da se podvrgnete spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji
- ukoliko već koristite neke od lekova koji povećavaju koncentraciju kalijuma u krvi ili utiću na zgrušavanje krvi (kao što su npr. oralni antikoagulansi, acetilsalicilna kiselina)
- kod terapije visokim dozama leka Fraxiparine kod pacijenata koji su se nedavno podvrgli hirurškom zahvatu
- ukoliko imate više od 65 godina
- ukoliko imate manje od 18 godina

Kod pacijenata kojima je primenjena preventivna terapija lekom Fraxiparine, a koji bi trebalo da budu podvrgnuti lumbalnoj punkciji, spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji postoji rizik od komplikacija krvarenja, koje mogu da dovedu do neuroloških poremećaja ili potpune paralize udova (paraplegija). Stoga, u takvim slučajevima lek Fraxiparine kod takvih pacijenta treba primenjivati uz oprez, i to nakon pažljivog razmatranja mogućih koristi i rizika za pacijenta.

Ne postoje podaci iz klinićkih ispitivanja koja ukazuju na bezbednu primenu većih doza leka Fraxiparine (npr. kod sprećvanja nastanka duboke venske tromboze kod pacijenata sa visokim rizikom za nastanak tromboembolije) istovremeno sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Nakon spinalne ili epiduralne anestezije, trebalo bi pažljivo pratiti neurološko stanje pacijenta, sa posebnim osvrtom na nastanak produćeno oslabljene osetljivosti ili pokretljivosti, jer lek Fraxiparin moće dovesti do krvarenja u kićmenu moćdinu na mestu primene.

Lek Fraxiparine moće dovesti do smanjenja broja trombocita uzrokovanog heparinom, tokom trajanja terapije potrebno je redovno proveravati broj trombocita.

Preporućuje se da se odrećivanje broja trombocita obavi pre poćetka terapije, prvog dana terapije, a zatim svakog trećeg ili ćetvrtog dana, sve do kraja terapije.

Povremeno je primećena blaga prolazna trombocitopenija (tip I) na poćetku terapije uz broj trombocita izmeću 100000/mikrolitru i 150000/mikrolitru usled privremene aktivacije trombocita.

Po pravilu se ne javljaju komplikacije, pa se terapija, dakle, moće nastaviti.

U retkim slučajevima je primećena teška trombocitopenija koja je posredovana antitelima (tip II) uz broj trombocita ispod 100000/mikrolitru ili brzo opadanje na manje od 50% od poćetnog broja. Smanjenje broja trombocita kod pacijenata koji nisu senzibilisani uglavnom se javlja izmeću 6. i 21. dana nakon poćetka terapije. To se kod senzibilisanih pacijenata moće desiti u roku od nekoliko sati. Ova teška trombocitopenija se moće povezati sa arterijskom ili venskom trombozom/tromboembolijom, tuberkulozom, diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, mogućom nekrozom koće na mestu primene injekcije, prisustvom taćkastih ili mrljastih prebojenosti koće (petehije, purpura) i stolicom koja je prebojena crno zbog prisustva krvi (melena). U tim slučajevima odmah treba prekinuti upotrebu leka Fraxiparine i treba razmotriti terapiju lekom iz druge grupe antitrombotika. Pacijenta treba informisati o ćinjenici da ubuduće mora da izbegava i uzimanje lekova koji sadrće heparin.

Heparin može da suprimira lučenje hormona aldosterona iz kore nadbubrega što dovodi do povećanja nivoa kalijuma u plazmi, naročito kod pacijenata sa već povećanim nivoom kalijuma u plazmi ili kod kojih postoji rizik za povećanje nivoa kalijuma u plazmi, poput pacijenata sa šećernom bolesti, hronično teško oštećenom funkcijom bubrega, prethodno postojećom metaboličkom acidozom ili koji uzimaju lekove koji mogu povećati nivo kalijuma u krvi (npr. inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)). Rizik od povećanja nivoa kalijuma u krvi se izgleda povećava sa trajanjem terapije, ali je obično prolaznog karaktera. Kod rizičnih pacijenata treba pratiti količinu kalijuma u plazmi.

Ukoliko se lek Fraxiparine primenjuje u terapiji duboke venske tromboze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti i odeljak „Lek Fraxiparine ne smete primenjivati”) potrebno je vršiti praćenje laboratorijskih vrednosti, najbolje na osnovu određivanja nivoa anti-Xa (amidolitičkom metodom sa hromogenim supstratom). Aktivnost anti-Xa se može pratiti 2. i 4. dana, otprilike 3 (tri) sata nakon supkutane (potkožne) primene, i treba da bude u rasponu 0,5-1,2 i.j. anti-Xa/mL.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (koji imaju klirens kreatinina ≥ 30 i < 60 mL/min) trebalo bi razmotriti smanjenje doze leka.

Obratite pažnju:

Lek Fraxiparine se ne sme primenjivati injekcijom u mišić (intramuskularno - i.m.) ili venu (intravenski - i.v.).

Usled rizika od hematoma u toku terapije lekom Fraxiparine treba izbegavati intramuskularnu primenu drugih lekova.

U veoma retkim slučajevima može nastati oštećenje kože, koje se obično nalazi na mestu primene injekcije. Toj promeni prethodi crvenilo (purpura) ili bolne zapaljene (infiltrirane) mrlje. U takvim slučajevima odmah treba prekinuti terapiju.

Sadržaj napunjenog šprica leka Fraxiparine se, u nedostatku odgovarajućih studija, ne sme mešati sa drugim lekovima.

Zaštitni deo igle napunjenog injekcionog šprica može sadržati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijske reakcije kod osoba osetljivih na lateks. Ukoliko ste osetljivi na lateks Vaš lekar treba da bude obavešten o tome pre nego što Vam primeni lek Fraxiparine.

Deca i adolescenti

Zbog nedostatka kliničkih iskustava u primeni leka Fraxiparine kod dece i adolescenata, lek Fraxiparine se ne preporučuje za upotrebu kod osoba mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze kod primene leka starijim osobama, osim ukoliko je prisutno oštećenje funkcije bubrega. Pre otpočinjanja lečenja, preporučuje se ispitivanje funkcije bubrega.

Drugi lekovi i Fraxiparine

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se izdaju bez lekarskog recepta.

Sledeći lekovi mogu da pojačaju dejstvo leka Fraxiparine i povećaju rizik od nastanka krvarenja:

- Lekovi koji utiču na zgrušavanje krvi (oralni antikoagulansi),
- Acetilsalicilna kiselina (i drugi salicilati),
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL),
- Antitrombocitni lekovi (lekovi koji sprečavaju slepljivanja trombocita, čime smanjuju mogućnost

- stvaranja ugruška)
- Sistemski primenjeni glukokortikosteroidi
- Dekstran.

Ne može se isključiti i mogućnost interakcije sa intravenski primenjenim nitroglicerinom (koji može dovesti do smanjenja efikasnosti heparina) kod primene leka Fraxiparine.

Lekovi koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu mogu se istovremeno uzimati samo uz izuzetno pažljiv medicinski nadzor.

Kada se kod pacijenata koji dobijaju lek Fraxiparine započne oralna antikoagulantna terapija, terapija lekom Fraxiparine će se nastaviti sve dok se INR ne stabilizuje na željenoj vrednosti.

Zapamtite da se ove napomene odnose i na bilo koje lekove koje ste nedavno koristili.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Trudnoća:

Studije na životinjama nisu pokazale da ovaj lek prouzrokuje štetne efekte na plod. Međutim, postoje samo ograničeni klinički podaci koji se odnose na prolazak ovog leka kroz placentu kod ljudi. Podaci dobijeni na osnovu ograničenog broja primena kod trudnica, ne ukazuju na neželjeni efekat nadroparina na trudnoću ili na zdravlje ploda/novorodenčeta. S obzirom na to da je kliničko iskustvo sa ovim lekom ograničeno, upotreba leka Fraxiparine u toku trudnoće se ne preporučuje, osim ukoliko terapijska korist za majku prevazilazi moguće rizike po fetus.

Dojenje:

Informacije o prolasku nadroparina u majčino mleko su ograničene. Zato se ne savetuje upotreba leka Fraxiparine u toku dojenja.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nema podataka o uticaju leka Fraxiparine na psihofizičke sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

3. Kako se primenjuje lek Fraxiparine

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Doziranje leka

Zavisno od željene doze, potrebno je iskoristiti adekvatnu zapreminu leka, između 0,2 i 1,0 mL.

Pacijenti koji u skladu sa svojom telesnom masom treba da primene dozu od 0,2 mL, odnosno 0,5 mL, to mogu pravilno odmeriti korišćenjem prethodno napunjenog šprica zapremine 0,6 mL uz odbacivanje volumena od 0,4 mL (za dobijanje doze od 0,2 mL), odnosno 0,1 mL (za dobijanje doze od 0,5 mL) pre primene leka. Pri primeni doze veće od 0,6 mL, pacijenti moraju koristiti najveći dostupan volumen od 0,6 mL u kombinaciji sa dodatnim volumenom do dostizanja željene doze. Odbacivanje zapremine iz dodatnog šprica mora se uraditi pre primene leka. Samo špricevi od 0,6 mL se mogu koristiti za prilagođavanje doze, jer jedino oni imaju imaju građisanu skalu.

Profilaksa tromboze u toku hirurškog zahvata

Primarna profilaksa duboke venske tromboze neposredno pre i posle operacije kod pacijenata:

- sa niskim, umerenim i visokim rizikom od tromboembolije:
0,3 mL (2850 i.j. anti-Xa) supkutano (potkožno) 2 sata pre operacije, a nakon toga 0,3 mL (2850 i.j. anti-Xa) supkutano svakog jutra do postizanja pune pokretljivosti, ali u toku najmanje 7 dana.
- koji se podvrgavaju većem ortopedskom hirurškom zahvatu (kao što je elektivna hirurgija kuka):
Početnu dozu treba primeniti 12 sati pre operacije i 12 sati nakon operacije. Ove doze i kasnije doze jednom dnevno moraju se korigovati u skladu sa telesnom masom, prema tabeli u nastavku. Terapiju treba nastaviti tokom čitavog perioda rizika, a najmanje 10 dana.

Veći ortopedski hirurški zahvati (kao što je npr. elektivna hirurgija kuka) supkutana injekcija jednom dnevno		
telesna masa (kg)	preoperativno i postoperativno tokom 3 dana	od 4. postoperativnog dana pa nadalje
<50	0,2 mL	0,3 mL
50-69	0,3 mL	0,4 mL
≥70	0,4 mL	0,6 mL

Terapija duboke venske tromboze

Lek Fraxiparine se mora primenjivati supkutano dva puta dnevno (na svakih 12 sati), obično tokom 10 dana i u dozama korigovanim u skladu sa telesnom masom prema tabeli u nastavku.

Telesna masa (kg)	Terapija duboke venske tromboze supkutana injekcija dva putaa dnevno
<50	0,4 mL
50-59	0,5 mL
60-69	0,6 mL
70-79	0,7 mL
80-89	0,8 mL
≥90	0,9 mL

Oralnu terapiju protiv zgrušavanja (antikoagulantna terapija) krvi treba započeti što je pre moguće (od prvog dana). Terapija lekom Fraxiparine treba da traje najmanje 5 dana i sve dok se ne uspostavi odgovarajuće sprečavanje koagulacije oralnom antikoagulantnom terapijom.

Sprečavanje zgrušavanja krvi tokom hemodijalize i hemofiltracije

Doza se mora prilagoditi za svakog pacijenta. Lek Fraxiparine se obično primenjuje kao pojedinačna doza u arterijsku liniju na početku svake dijalize. U tabeli u nastavku prikazana je preporučena početna doza za pacijente bez povećanog rizika od krvarenja. Manja dodatna doza se može dati ukoliko dijaliza traje duže od 4 sata. Doza se u zavisnosti od dejstva u toku prve dijalize, na odgovarajući način koriguje u narednim dijalizama.

Telesna masa (kg)	Sprečavanje koagulacije tokom hemodijalize i hemofiltracije intraarterijska injekcija na početku dijalize
<50	0,3 mL
50-69	0,4 mL
≥70	0,6 mL

Način primene leka

Napunjeni špricevi su namenjeni za supkutanu injekciju.

Lek Fraxiparine u napunjenom špricu se primenjuje kao injekcija pod kožu (supkutana injekcija).

Uobičajeno mesto davanja injekcije je spoljni zid trbuha; kao alternativno mesto može se koristiti butina.

Igla se vertikalno uvodi u podignut nabor kože, koji nastaje kada se palcem i kažiprstom uhvati koža. Nabor se mora pažljivo, ali čvrsto, držati dok se ne završi ubrizgavanje. Ne masirajte mesto davanja injekcije.

Lek Fraxiparine se u toku hemodijalize daje u arterijsku liniju.

Dužina primene terapije

Dužinu primene terapije će odrediti Vaš lekar, za svakog pacijenta ponaosob i zavisno od indikacije (videti Doziranje leka).

Ako ste primenili više leka Fraxiparine nego što treba

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi i kod akutne terapije duboke venske tromboze, produženje aPPT vrednosti (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme) se koristi samo kao mera utvrđivanja predoziranja. Povećanje doze sa namerom da se produži aPPT može podrazumevati rizik od predoziranja i krvarenja. Krvarenje je glavni simptom predoziranja. Preporučuju se određivanje broja trombocita i druge analize. Manje krvarenje retko zahteva specifično lečenje, a često je dovoljno smanjenje ili odlaganje sledeće primene leka Fraxiparine. Upotrebu protamin-sulfata treba razmotriti samo ukoliko je stanje pacijenta ozbiljno. Antikoagulantno dejstvo leka Fraxiparine se u značajnoj meri neutrališe, ali ostaje određena aktivnost anti-Xa (oko 25%).

6 mg protamin sulfata neutrališe oko 950 i.j. anti-Xa nadroparina.

Ako ste zaboravili da primenite lek Fraxiparine

Ukoliko je propuštena doza leka Fraxiparine, potrebno je nastaviti sa primenom dnevne doze. Ni pod kojim okolnostima nemojte primeniti dve injekcije, jednu za drugom.

Ako naglo prestanete da primenjujete lek Fraxiparine

Od suštinskog značaja za pouzdanu zaštitu od nastanka tromboze je da primenjujete injekcije u trajanju koje Vam je preporučio lekar. Ukoliko to nije moguće, na primer zbog pojave neželjenog dejstva, odmah se posavetujte sa Vašim lekarom.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Potrebno je obratiti pažnju na sledeće pojave

Alergijske reakcije: Retko se javljaju kod primene leka Fraxiparine. Znaci koji se mogu javiti u tom slučaju:

- osip koji je izdignut i praćen svrabom (koprivnjača)
- nastanak otoka, ponekad u predelu lica i usta (angioedem), koji uzrokuje otežano disanje

Oštećenje kože na mestu primene leka.

U slučaju pojave navedenih tegoba, odmah obavestite Vašeg lekara i prestanite sa primenom leka.

U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je dalje navedena terminologija:

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

Retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

Veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Oko 3% pacijenata koji su primali ovaj lek u profilaktičke svrhe je primetilo neka neželjena dejstva. Do sada su uočena sledeća neželjena dejstva:

Veoma česta neželjena dejstva:

- Zgrušavanje krvi (mali hematoma) na mestu primene leka, u nekim slučajevima je prisutan i čvor (granulom)
- Nastanak krvarenja na različitim mestima (uključujući spinalni hematoma)

Česta neželjena dejstva:

- Reakcija na mestu primene injekcije
- Komplikacije sa očiglednim ili skrivenim krvarenjem (naročito iz kože, sluzokože, rana, u oblasti gastrointestinalnog trakta, urogenitalnog trakta), koje mogu dovesti do hemoragijske anemije.
- Povećanje vrednosti enzima jetre (aminotransferaza, gama-GT), LDH i lipaze
- Povećanje koncentracije kalijuma u serumu

Povremena neželjena dejstva:

- Blago, prolazno smanjenje broj trombocita (trombocitopenija tip I) (videti odeljak 2.)

Retka neželjena dejstva:

- Taloženje kalcijuma (kalcinoza) na mestu primene injekcije, posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega
- Alergijske reakcije sa simptomima kao što su mučnina, povraćanje, groznica, glavobolja, koprivnjača (urtikarija), svrab (pruritus), otežano disanje (dispnea), suženje gornjih disajnih puteva (bronhospazam), pad krvnog pritiska
- Prolazno smanjenje nivoa hormona aldosterona (hipoaldosteronizam)
- Teška antitelima posredovana trombocitopenija uzrokovana heparinom (tip II) (videti odeljak 2.)
- Povećanje broja krvnih pločica (trombocitoza)
- Povećanje broja određenih belih ćelija krvi (eozinofilija)
- Anafilaktoidne reakcije, anafilaktički šok, angioedem
- Osip, crvenilo
- Gubitak kose (alopecija)
- Oštećenje kože (nekroza kože) na mestu primene injekcije (videti odeljak 2.)

Veoma retka neželjena dejstva:

- Značajno povećanje broja krvnih pločica (trombocitemija), iznad $1000000/\text{mm}^3$, koja se uglavnom primećuje postoperativno
- Reakcije preosetljivosti (uključujući i reakcije na koži)
- Stalna i bolna erekcija penisa (priapizam)
- Oštećenje tkiva na mestu primene (nekroza)

Prijavljeni su slučajevi teških neželjenih dejstava, npr. krvarenje unutar lobanje i oka.

Prijavljen je periduralni lumbalni hematoma koji dovodi do paraplegije (oduzetost donjih ekstremiteta) nakon spinalne anestezije sa epiduralnim kateterom.

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili ukoliko primetite pojavu neželjenog dejstva koje nije navedeno u ovom uputstvu.

Mere u slučaju predoziranja

Krvarenje je glavni znak predoziranja. Ukoliko primetite problem u vidu krvarenja ili posledica krvarenja, obavestite Vašeg lekara.

Manje krvarenje retko zahteva specifično lečenje, a često je dovoljno smanjenje ili odlaganje sledeće primene leka Fraxiparine.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
vebsajt: www.alims.gov.rs
i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Fraxiparine

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Fraxiparine posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Nemojte mešati lek Fraxiparine sa drugim proizvodima.

Ukoliko primetite promenu boje ili zamućenje rastvora, nemojte primeniti injekciju leka Fraxiparine. Injekciju primenite samo ukoliko je rastvor bistar. Samo za jednokratnu upotrebu.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Fraxiparine

- Aktivna supstanca je nadroparin-kalcijum.

Fraxiparine, 2850 i.j./0,3 mL

0,3 mL rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sadrži 2850 i.j. aktivnosti anti-Xa nadroparin-kalcijuma.

Fraxiparine, 3800 i.j./0,4 mL:

0,4 mL rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sadrži 3800 i.j. aktivnosti anti-Xa nadroparin-kalcijuma.

Fraxiparine, 5700 i.j./0,6 mL:

0,6 mL rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sadrži 5700 i.j. aktivnosti anti-Xa nadroparin-kalcijuma.

- Pomoćne supstance su: kalcijum-hidroksid, rastvor ili hlorovodonična kiselina, razblažena (za podešavanje pH), voda za injekcije.

Kako izgleda lek Fraxiparine i sadržaj pakovanja

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar do slabo opalescentan, bezbojan ili slabožut ili slabosmeđ ili slabožutosmeđ rastvor.

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric za jednokratnu upotrebu.

Špric se sastoji od: cilindričnog staklenog tela (tip I, zapremine 1 mL); igle od nerđajućeg čelika (G27) koja je pričvršćena za telo šprica polimerizabilnim jednodokomponentnim adhezivom na kojoj se nalazi gumeni štitnik, plastičnog klipa sa crnim gumenim čepom od hlorobutil gume koji je u kontaktu sa rastvorom i zaštitne plastične navlake koja omogućava da igla bude pokrivena nakon upotrebe.

Svaki špric je upakovan u PVC blister; po dva PVC blistera su spojena i mogu se odvojiti po perforaciji.

Fraxiparine, 2850 i.j./0,3 mL:

10 negraduisanih napunjenih injekcionih špriceva, svaki špric sadrži 0,3 mL rastvora za injekciju.

Fraxiparine, 3800 i.j./0,4 mL:

10 negraduisanih napunjenih injekcionih špriceva, svaki špric sadrži 0,4 mL rastvora za injekciju.

Fraxiparine, 5700 i.j./0,6 mL:

10 graduisanih napunjenih injekcionih špriceva, svaki sadrži 0,6 mL rastvora za injekciju.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD, Pariske komune 11/13, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač:

ASPEN NOTRE DAME DE BONDEVILLE

1, rue de l'Abbaye, Notre Dame de Bondeville, Francuska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2850 i.j./0,3 mL
10 napunjenih injekcionih špriceva: 515-01-01902-15-001 od 04.12.2015.

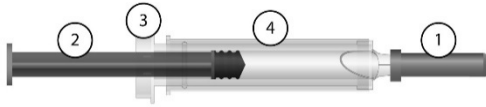
Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 3800 i.j./0,4 mL
10 napunjenih injekcionih špriceva: 515-01-03942-17-001 od 25.04.2018.

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 5700 i.j./0,6 mL
10 napunjenih injekcionih špriceva: 515-01-01905-15-001 od 04.12.2015.

NAČIN UPOTREBE

Ovaj lek se, u nedostatku odgovarajućih studija, ne sme mešati sa drugim lekovima.

Delovi napunjenog injekcionog šprica leka Fraxiparine su:



1. Štitnik igle
2. Klip
3. Deo šprica pomoću kojeg se špric pridržiava prstima
4. Zaštitna navlaka

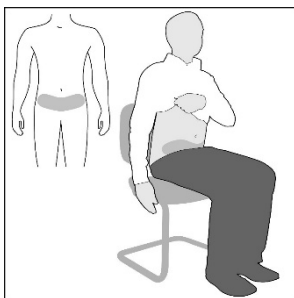
UPUTSTVO ZA UPOTREBU

1. **Dobro operite ruke** sapunom i vodom i potom ih obrišite peškirom.
2. **Izvadite napunjen injekcioni špric iz PVC blistera i proverite:**
 - da li je istekao rok upotrebe
 - da li je špric otvaran ili oštećen
3. **Sedite ili ležite u udoban položaj.**

Pronađite tačku na donjem delu abdomena (trbuha), najmanje 5 cm ispod pupka (slika A).

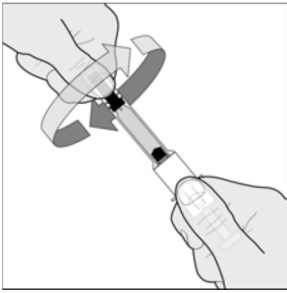
Prilikom primene svake injekcije menjajte levu i desnu stranu donjeg dela trbuha. Navedena mera će Vam pomoći da smanjite nelagodnost na mestu primene leka.

Ukoliko nije moguće primeniti injekciju u donji deo trbuha, pitajte svoju medicinsku sestru ili lekara za savet.

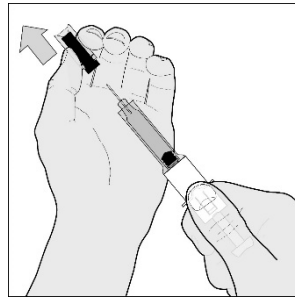


Slika A

4. **Očistite mesto davanja injekcije alkoholom.**
 5. **Skinite štitnik igle** prvo okretanjem (Slika B1), a zatim pravolinijskim povlačenjem sa tela šprica (Slika B2).
- Odložite štitnik igle.**



Slika B1



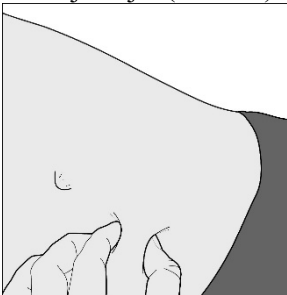
Slika B2

- Pacijenti koji u skladu sa svojom telesnom masom treba da primene dozu od 0,2 mL, odnosno 0,5 mL, to mogu pravilno odmeriti korišćenjem napunjenog šprica zapremine 0,6 mL uz odbacivanje volumena od 0,4 mL (za dobijanje doze od 0,2 mL), odnosno 0,1 mL (za dobijanje doze od 0,5 mL) **pre primene leka**. Pri primeni doze veće od 0,6 mL, pacijenti moraju koristiti najveći dostupan volumen od 0,6 mL u kombinaciji sa dodatnim volumenom do dostizanja željene doze. Odbacivanje zapremine iz dodatnog šprica mora se uraditi **pre primene leka**. Samo špricevi od 0,6 mL se mogu koristiti za prilagođavanje doze, jer jedino oni imaju imaju graduisanu skalu. Postavite napunjen injekcioni špric sa iglom usmerenom pravo na dole.
- Pažljivo potisnite klip šprica na dole dok se mehurić vazduha ne zaustavi na liniji koja označava zapreminu na špricu koja je propisana.
- Prikupite vatom ili tkaninom rastvor koji tom prilikom iscure iz šprica, i odbacite vatu.
- Napunjen injekcioni špric je sada spreman za upotrebu.

Važna napomena

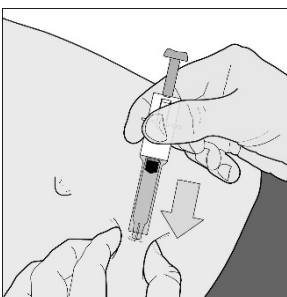
- **Ne dodirivati iglu** i ne dozvoliti da dođe u kontakt sa bilo kakvom površinom pre davanja injekcije.
- Prisustvo malog mehurića vazduha u špricu je normalno. **Ne pokušavajte da uklonite mehurić pre davanja injekcije** jer Vam se može prosuti lek.

6. **Nežno uštinete očišćenu kožu i napravite nabor.** Držite nabor između palca i kažiprsta u toku davanja injekcije. (Slika C)



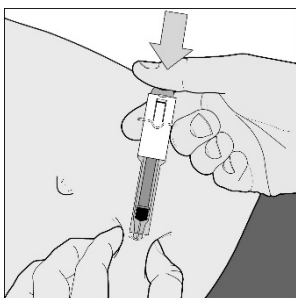
Slika C

7. **Držite špric čvrsto** za deo šprica pomoću kojeg se špric pridržava prstima. Uvedite iglu celom dužinom u nabor kože pod pravim uglom (pod uglom od 90°). (Slika D)



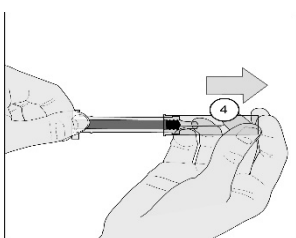
Slika D

8. Ubrizgajte CELOKUPAN sadržaj šprica pritiskom na klip do kraja. Potom, nežno izvucite iglu iz kože. (Slika E)



Slika E

9. Nakon primljene injekcije, jednom rukom držite zaštitnu navlaku injekcionog šprica, dok drugom rukom držite deo šprica pomoću kojeg se špric pridržiava prstima i gurnite jako tako da vratite injekcioni špric u početni položaj. Na taj način ćete osloboditi zaštitnu navlaku. Gurnite zaštitnu navlaku ka telu šprica dok ne pokrije iglu. (Slika F)



Slika F

Ne bacajte iskorišćen špric u kućni otpad. Pri bacanju šprica rukovodite se uputstvima lekara ili farmaceuta.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

- Perioperativna tromboprofilaksa:
 - primarna profilaksa perioperativne i postoperativne duboke venske tromboze kod pacijenata sa niskim, umerenim ili visokim rizikom od tromboembolije.
 - primarna profilaksa perioperativne i postoperativne duboke venske tromboze kod pacijenata koji se podvrgavaju velikom hirurškom zahvatu (kao što je elektivna hirurgija kuka).
- Terapija duboke venske tromboze.
- Profilaksa tromboze i sprečavanje koagulacije vezane za ekstrakorporalnu cirkulaciju u toku hemodijalize i hemofiltracije.

Doziranje i način primene

Način primene

Kada se lek Fraxiparine primenjuje supkutano, uobičajeno mesto primene injekcije je lateralni zid abdomena; alternativno se može primeniti u butinu. Iгла se vertikalno uvodi u nabor kože podignut palcem i kažiprstom, koji se mora pažljivo, ali čvrsto, držati dok se ne završi ubrizgavanje. Ne masirati mesto primene injekcije. Lek Fraxiparine se u toku hemodijalize daje u arterijsku liniju.

Doziranje

Profilaksa tromboze u toku hirurškog zahvata

Primarna profilaksa perioperativne i postoperativne duboke venske tromboze

- kod pacijenata sa niskim, umerenim i visokim rizikom od tromboembolije:
0,3 mL (2850 i.j. anti-Xa) supkutano 2 sata pre operacije, a nakon toga 0,3 mL (2850 i.j. anti-Xa) supkutano svakog jutra do postizanja pune pokretljivosti, ali u toku najmanje 7 dana.
- kod pacijenata koji se podvrgavaju većem hirurškom zahvatu (kao što je elektivna hirurgija kuka):
Početnu dozu treba primeniti 12 sati pre operacije i 12 sati nakon operacije. Ove doze i kasnije doze koje se primenjuju jednom dnevno moraju se korigovati u skladu sa telesnom masom, prema tabeli u nastavku. Terapiju treba nastaviti tokom čitavog perioda rizika, a najmanje 10 dana.

Veći ortopedski hirurški zahvati (kao što je npr. elektivna hirurgija kuka) supkutana injekcija jednom dnevno		
telesna masa (kg)	preoperativno i postoperativno tokom 3 dana	od 4. postoperativnog dana pa nadalje
<50	0,2 mL	0,3 mL
50-69	0,3 mL	0,4 mL
≥70	0,4 mL	0,6 mL

Terapija duboke venske tromboze

Lek Fraxiparine se mora primenjivati supkutano dva puta dnevno (na svakih 12 sati), obično tokom 10 dana i u dozama korigovanim u skladu sa telesnom masom prema tabeli u nastavku. Primenu oralnih antikoagulanasa treba započeti od prvog dana. Terapija lekom Fraxiparine treba da traje najmanje 5 dana i sve dok se ne uspostavi odgovarajuće sprečavanje koagulacije oralnom antikoagulantnom terapijom.

Telesna masa (kg)	Terapija duboke venske tromboze supkutana injekcija dva puta dnevno
<50	0,4 mL
50-59	0,5 mL
60-69	0,6 mL
70-79	0,7 mL
80-89	0,8 mL
≥90	0,9 mL

Pacijenti koji u skladu sa svojom telesnom masom treba da primene dozu od 0,2 mL, odnosno 0,5 mL, koju mogu pravilno odmeriti korišćenjem prethodno napunjenog šprica zapremine 0,6 mL uz odbacivanje volumena od 0,4 mL (za dobijanje doze od 0,2 mL), odnosno 0,1 mL (za dobijanje doze od 0,5 mL) pre primene leka. Pri primeni doze veće od 0,6 mL, pacijenti moraju koristiti najveći dostupan volumen od 0,6 mL u kombinaciji sa dodatnim volumenom do dostizanja željene doze. Odbacivanje zapremine iz dodatnog šprica mora se uraditi pre primene leka. Samo špricevi od 0,6 mL se mogu koristiti za prilagođavanje doze, jer jedino oni imaju imaju građisanu skalu.

Sprečavanje koagulacije tokom hemodijalize i hemofiltracije

Doza se mora optimizovati za svakog pacijenta. Lek Fraxiparine se obično daje kao pojedinačna doza u arterijsku liniju na početku svake dijalize. U tabeli u nastavku prikazana je preporučena početna doza za pacijente koji nemaju povećan rizik. Manja dodatna doza se može dati ukoliko dijaliza traje duže od 4 sata. Doza se u zavisnosti od dejstva u toku prve dijalize, na odgovarajući način koriguje u narednim dijalizama.

Telesna masa (kg)	Sprečavanje koagulacije tokom hemodijalize i hemofiltracije intraarterijska injekcija na početku dijalize
<50	0,3 mL
50-69	0,4 mL
≥70	0,6 mL

Praćenje terapije

Zbog rizika od heparinom izazvane trombocitopenije savetuje se redovna provera broja trombocita tokom čitavog perioda terapije lekom Fraxiparine.

Provera broja trombocita se preporučuje pre početka primene, prvog dana terapije, a zatim redovno svaka 3 do 4 dana, kao i na kraju terapije.

Povremeno se može razviti blaga prolazna trombocitopenija (tip I) na početku terapije uz broj trombocita između 100000 po mikrolitru i 150000 po mikrolitru usled privremene aktivacije trombocita. U ovakvim slučajevima se obično ne javljaju komplikacije, pa se terapija može nastaviti.

U retkim slučajevima je primećena antitelima posredovana teška trombocitopenija (tip II) uz broj trombocita ispod 100000 po mikrolitru ili brzo opadanje na manje od 50% od početnog broja. Smanjenje broja trombocita kod pacijenata koji nisu senzibilisani uglavnom se javlja između 6. i 21. dana od početka terapije. To se kod pacijenata senzibilisanih prethodnom primenom može desiti u roku od nekoliko sati. Ova teška trombocitopenija se može povezati sa arterijskom ili venskom trombozom/tromboembolijom, diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, nekrozom kože na mestu primene injekcije, petehijama, purpurom i melenom. U tim slučajevima smesta treba prekinuti upotrebu leka Fraxiparine i treba razmotriti terapiju lekom iz druge grupe antitrombotika. Pacijenta treba informisati o činjenici da ubuduće ne sme da prima lekove koji sadrže heparin.

Deca i adolescenti

Primena nadroparina kod dece i adolescenata se ne preporučuje jer nema dovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti leka da bi se odredilo doziranje kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze kod primene leka starijim osobama (više od 65 godina), osim ukoliko je prisutno oštećenje funkcije bubrega. Pre otpočinjanja terapije, preporučuje se ispitivanje funkcije bubrega (videti Oštećenje funkcije bubrega u tekstu ispod i odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Umereno i teško oštećenje funkcije bubrega je povezano sa povećanom izloženošću nadroparinu. Kod ovih pacijenata je povećan rizik od nastanka tromboembolizma i hemoragije.

- Lečenje duboke venske tromboze

Prilikom lečenja duboke venske tromboze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (videti i odeljak

Kontraindikacije), potrebno je pratiti laboratorijske vrednosti, najbolje na osnovu merenja nivoa anti-Xa (amidolitičkom metodom sa hromogenim supstratom). Aktivnost anti-Xa se može pratiti 2. i 4. dana, otprilike 3 sata nakon supkutane primene i treba da bude u rasponu 0,5-1,2 i.j. anti-Xa/mL.

- *Profilaksa tromboembolijskih poremećaja*

Kod pacijenata sa blagim poremećajem funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina ≥ 50 mL/min) nije potrebno smanjivati dozu.

Kod pacijenata sa umerenim poremećajem funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina ≥ 30 mL/min, a < 50 mL/min), ukoliko lekar koji propisuje lek smatra da je potrebno smanjiti dozu, uzimajući u obzir individualne faktore rizika za nastanak hemoragije i tromboembolizma, dozu je potrebno smanjiti za 25% do 33% (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Kontraindikacije

Primena nadroparina je kontraindikovana u slučaju:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu, nadroparin-kalcijum, heparin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*
- postojeće trombocitopenije ili trombocitopenije u istoriji bolesti koja se dovodi u vezu sa heparinom (tip II); ili trombocitopenije u istoriji bolesti zbog primene nadroparina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)
- intraokularnog krvarenja ili drugog aktivnog krvarenja ili povećanog rizika za nastanak hemoragije, u vezi sa poremećajima hemostaze (hemoragijska dijateza, deficit faktora koagulacije, teška trombocitopenija), osim kod diseminovane intravaskularne koagulacije koja nije uzrokovana upotrebom heparina
- organske lezije za koje je verovatno da će krvariti, kao što su akutni peptički ulkus, cerebralna hemoragija ili cerebralna aneurizma
- hemoragijskog cerebrovaskularnog događaja
- akutnog infektivnog endokarditisa
- teške, nekontrolisane hipertenzije
- teškog oštećenja funkcije jetre
- teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), osim u toku hemodijalize
- oštećenja ili hirurške intervencije na centralnom nervnom sistemu, očima ili ušima
- retinopatije, hemoragije u staklastom telu
- pretećeg abortusa
- kod terapije duboke venske tromboze: regionalna anestezija (spinalna ili epiduralna anestezija), lumbalna punkcija

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trombocitopenija i poremećaj funkcije trombocita.

Trombocitopenija indukovana heparinom

Zbog mogućnosti nastanka trombocitopenije indukovane heparinom, **tokom celog trajanja terapije nadroparinom potrebno je pratiti broj trombocita.**

Postoje prijavljeni retki slučajevi trombocitopenije indukovane heparinom, ponekad i teški, koji mogu biti udruženi sa arterijskom ili venskom trombozom. Takvu dijagnozu bi trebalo razmotriti u sledećim slučajevima:

- trombocitopenija
- bilo koje značajno smanjenje broja trombocita (30% do 50% u poređenju sa početnim vrednostima)
- pogoršanje početne tromboze uprkos trajanju terapije

- tromboza koja se pojavi za vreme trajanja terapije
- diseminovana intravaskularna koagulacija

U tim slučajevima, mora se obustaviti primena nadroparina.

Ovakvi događaji su verovatno imunološki posredovani (alergijske prirode), i u slučaju inicijalne primene, najčešće su prijavljeni između petog i dvadeset prvog dana terapije, ali se mogu pojaviti i znatno ranije ukoliko u istoriji bolesti postoji trombocitopenija uzrokovana heparinom.

Ukoliko u istoriji bolesti postoji trombocitopenija koja se javila tokom primene heparina (bilo standardnog ili niskomolekularnog), primena nadroparina se može razmotriti ukoliko je neophodna. U takvim slučajevima, potrebno je pažljivo kliničko praćenje pacijenta, a kontrolisanje broja trombocita bi trebalo obavljati najmanje jednom dnevno. Ukoliko dođe do nastanka trombocitopenije, odmah treba prestati sa primenom leka.

Ukoliko nastane trombocitopenija povezana sa primenom heparina (bilo standardnog ili niskomolekularnog), trebalo bi razmotriti primenu leka iz druge grupe antitrombotika. Ukoliko ne postoji takva mogućnost, terapija drugim niskomolekularnim heparinom se može razmotriti ukoliko je primena heparina neophodna. U takvim slučajevima, potrebno je kontrolisati broj trombocita najmanje jednom dnevno, a terapiju bi trebalo prekinuti što je pre moguće, jer su opisani slučajevi nastavljanja inicijalne trombocitopenije po primeni zamenske terapije (videti odeljak *Kontraindikacije*).

In vitro testovi agregacije trombocita imaju samo ograničeni značaj u dijagnozi trombocitopenije uzrokovane heparinom.

Potreban je oprez kada se nadroparin primenjuje u dole navedenim slučajevima, jer oni mogu biti povezani sa povećanim rizikom od krvarenja:

- insuficijencija jetre
- teška arterijska hipertenzija
- pacijenti sa peptičkim ulkusom u istoriji bolesti, kada se sumnja na intrakranijalne tumore sa tendencijom krvarenja ili druge organske lezije koje bi mogle krvariti
- vaskularni hiororetinalni poremećaji
- tokom postoperativnog perioda nakon hirurških zahvata na mozgu, kičmenoj moždini ili oku
- istovremena terapija oralnim antikoagulansima

Lek Fraxiparine treba isključivo uz oprez primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili pankreasa, sa nefrolitijazom i/ili ureterolitijazom, kod pacijenata koji primenjuju lekove koji povećavaju nivo kalijuma u serumu, kao i kod pacijenata koji su nedavno imali hirurški zahvat i koji primenjuju visoke doze leka Fraxiparine.

Hiperkalemija

Heparin može da suprimira lučenje aldosterona iz kore nadbubrega što dovodi do hiperkalemije, naročito kod pacijenata sa već povećanim nivoom kalijuma u plazmi ili kod kojih postoji rizik za povećanje nivoa kalijuma u plazmi, poput pacijenata sa dijabetes melitusom, hroničnom insuficijencijom bubrega, prethodno postojećom metaboličkom acidozom ili koji uzimaju lekove koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u plazmi (npr. inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)).

Rizik od hiperkalemije se izgleda povećava kada terapija duže traje, ali je obično reverzibilna. Kod pacijenata sa povećanim rizikom treba pratiti koncentraciju kalijuma u plazmi.

Spinalna/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija i istovremena primena drugih lekova

Usled rizika za nastanak hematoma koji može da dovede do produženog neurološkog deficita ili paraplegije, kod pacijenata koji dobijaju terapiju lekom Fraxiparine kontraindikovana je lumbalna punkcija, spinalna ili epiduralna anestezija (videti odeljak *Kontraindikacije*). Kod pacijenata koji dobijaju preventivnu terapiju i podvrgavaju se lumbalnoj punkciji, spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji lek Fraxiparine treba primeniti uz

oprez i nakon pažljive procene rizika i koristi. Rizik od spinalnih/epiduralnih hematoma se povećava ugradnjom trajnih epiduralnih katetera ili istovremenom primenom drugih lekova koji mogu uticati na zgrušavanje krvi kao što su NSAIL, inhibitori agregacije trombocita ili drugi antikoagulansi. Izgleda da se rizik povećava i traumatskom ili ponovljenom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. Trenutno nema podataka iz randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija koji dokazuju bezbednu primenu većih doza leka Fraxiparine (npr. primenjenih radi profilakse duboke venske tromboze kod pacijenata sa visokim rizikom od oboljevanja od tromboembolije) i istovremene primene spinalnih i epiduralnih anestetika.

Dakle, za istovremenu primenu neuraksijalne blokade i antikoagulantne terapije trebalo bi se odlučiti tek nakon pažljivog razmatranja individualnog odnosa koristi i rizika, u sledećim slučajevima:

- kod pacijenata koji su već na antikoagulantnoj terapiji, mora se pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika od primene neuraksijalne blokade.
- kod pacijenata kod kojih je planiran elektivni hirurški zahvat uz primenu neuraksijalne blokade, mora se pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika od primene neuraksijalne blokade.

U slučaju lumbalne punkcije, spinalne anestezije ili epiduralne anestezije; potrebno je da prođe najmanje 12 sati (kod primene nadroparina u profilaktičkim dozama), odnosno 24 sata (kod primene nadroparina u terapijskim dozama) između primene injekcije nadroparina i postavljanja odnosno uklanjanja spinalnog/epiduralnog katetera ili igle, uzimajući u obzir karakteristike proizvoda i profil pacijenta. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, mogu se razmotriti duži intervali. Narednu dozu ne bi trebalo primeniti pre nego što protekne najmanje četiri sati. Ponovnu primenu nadroparina treba odložiti do završetka hirurškog zahvata.

Potrebno je često proveravati prisustvo znakova i simptoma neuroloških poremećaja kod pacijenata, kao što su bol u leđima, senzorni i motorni deficiti (utrnulost ili slabost donjih ekstremiteta), poremećaj rada creva ili mokraćne bešike. Ukoliko se primeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno lečenje. Medicinsko osoblje bi trebalo da bude obučeno da prepozna takve znakove i simptome. Pacijenta bi trebalo uputiti da ukoliko oseti bilo šta od navedenog, odmah obavesti svog lekara.

Ukoliko se sumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, treba započeti hitnu dijagnozu i lečenje, uključujući i dekompresiju kičmene moždine.

Ukoliko prilikom postavljanja katetera nastane značajno ili očigledno krvarenje, pre započinjanja/nastavljanja terapije heparinom bi trebalo pažljivo proceniti odnos koristi i rizika.

Salicilati, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antitrombocitni lekovi

Tokom profilakse ili lečenja venskih tromboembolijskih poremećaja, i kod prevencije zgrušavanja tokom hemodijalize, ne preporučuje se istovremena primena aspirina, drugih salicilata, nesteroidnih antiinflamatornih lekova i antitrombocitnih lekova, jer oni mogu povećati rizik za nastanak krvarenja. Ukoliko nije moguće izbeći takve kombinacije, potrebno je pažljivo praćenje kliničkih i bioloških parametara.

Deca i adolescenti

Ne postoje klinička iskustva u primeni leka Fraxiparine kod dece i adolescenata. Lek Fraxiparine se, dakle, ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata sve dok ne budu dostupne dodatne informacije.

Starije osobe

Pre započinjanja terapije preporučuje se provera funkcije bubrega (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Gojazni pacijenti

Kod gojaznih pacijenata rizik od tromboembolijskih događaja je povećan. Bezbednost i efikasnost profilaktičkih doza kod gojaznih pacijenata (BMI >30 kg/m²) nije potpuno procenjena i ne postoji konsenzus u vezi sa prilagođavanjem doze. Zbog toga ove pacijente treba pažljivo pratiti, da bi se na vreme uočili znakovi i simptomi tromboembolijskih događaja. (videti Tabelu o doziranju prema telesnoj masi u odeljku *Doziranje i način primene*).

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da se nadroparin u najvećoj meri izlučuje putem bubrega, što kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega dovodi do povećane izloženosti nadroparinu (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*). Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega postoji povećan rizik od krvarenja i potrebno je lečiti ih sa oprezom.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 mL/min i < 60 mL/min) koji primaju terapiju, treba razmotriti smanjenje doza (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Kod pacijenata koji primaju profilaktičku terapiju i imaju klirens kreatinina ≥ 30 mL/min i < 50 mL/min, odluka o smanjenju doze leka treba da bude zasnovana na medicinskoj proceni rizika za svakog pojedinačnog pacijenta od nastanka krvarenja naspram rizika od nastanka tromboembolizma (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Nekroza kože

Postoje prijavljeni slučajevi nekroze kože, koji su veoma retki. Nekroza kože se obično javlja na mestu primene injekcije, u nekim slučajevima joj prethodi purpura ili infiltrirane ili bolne eritematozne mrlje, sa ili bez opštih znakova. Nekroza kože kod prijavljenih slučajeva je nastajala kod primene standardnog heparina ili niskomolekularnog heparina. U takvim slučajevima odmah treba prekinuti terapiju.

Alergija na lateks

Zaštitni deo igle napunjenog injekcionog šprica može sadržati suhu prirodnu lateks gumu koja može izazvati alergijske reakcije kod osoba osetljivih na lateks.

Lek Fraxiparine se ne sme primenjivati intramuskularnom ili intravenskom injekcijom.

Usled rizika od nastanka hematoma u toku terapije lekom Fraxiparine treba izbegavati intramuskularnu injekciju drugih lekova.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nadroparin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji oralnim antikoagulantnim lekovima, sistemskim (gluko) kortikosteroidima i dekstranima. Nije preporučljiva istovremena primena sa acetilsalicilnom kiselinom (ili drugim salicilatima), nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i antitrombotičnim lekovima, jer oni mogu povećati rizik za nastanak krvarenja (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Interakcija heparina sa intravenski primenjenim nitroglicerinom (koji može dovesti do smanjenja efikasnosti heparina) ne može se isključiti kod leka Fraxiparine. Lekovi koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu mogu se istovremeno uzimati samo uz izuzetno pažljiv medicinski nadzor.

Kada pacijenti koji su na terapiji lekom Fraxiparine prelaze na oralnu antikoagulantnu terapiju, terapija lekom Fraxiparine treba da se nastavi sve dok se internacionalni normalizovan odnos (INR) ne stabilizuje na željenoj vrednosti.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost:

Ne postoje kliničke studije o efektima nadroparina na plodnost.

Trudnoća:

Studije na životinjama nisu pokazale teratogeni ili fetotoksični efekat. Međutim, postoje samo ograničeni klinički podaci koji se odnose na prolazak ovog leka kroz placentu kod ljudi. Podaci dobijeni na osnovu ograničenog broja primena kod trudnica, ne ukazuju na neželjeni efekat nadroparina na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Do danas, na raspolaganju nema drugih relevantnih epidemioloških podataka. Upotreba leka Fraxiparine u toku trudnoće se ne preporučuje, osim ukoliko terapijska korist za majku prevazilazi moguće rizike po fetus.

Dojenje:

Informacije o izlučivanju nadroparina u majčino mleko su ograničene. Zato se ne savetuje upotreba leka Fraxiparine u toku dojenja.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne postoje podaci o uticaju nadroparina na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva su hemoragijske manifestacije, manji hematoma na mestu primene injekcije, komplikacije sa spoljašnjim ili unutrašnjim krvarenjem (naročito iz kože, sluzokože, rana, u oblasti gastrointestinalnog trakta, urogenitalnog trakta), povećanje vrednosti transaminaza, reakcije na mestu primene injekcije, povećanje koncentracije kalijuma u serumu i povećanje vrednosti aminotransferaza, gama-GT, LDH i lipaze.

Oko 3% pacijenata koji su primali ovaj lek u profilaktičke svrhe primeti neko neželjeno dejstvo.

Neželjena dejstva su navedena u tabeli ispod u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa i učestalosti.

Neželjena dejstva su prema učestalosti javljanja definisana na osnovu sledeće konvencije: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$).

<i>Klasa Organskog sistema</i>	<i>Veoma česta</i>	<i>Česta</i>	<i>Povreme -na</i>	<i>Retka</i>	<i>Veoma Retka</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Hemoragijske manifestacije koje se mogu javiti na različitim mestima (uključujući spinalni hematoma), češće su kod pacijenata sa drugim faktorima rizika (videti odeljke <i>Kontraindikacija</i>	Komplikacije sa spoljašnjim ili unutrašnjim krvarenjem (naročito iz kože, sluzokože, rana, u oblasti gastrointestinalnog trakta, urogenitalnog trakta), koje mogu dovesti do hemoragijske anemije.	Blaga, prolazna trombocitopenija (Tip I)	Trombocitopenija (uključujući antitelima posredovanu trombocitopeniju uzrokovanu heparinom (Tip II)) (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), trombocitoza, Eozinofilija, koja se povlači po prestanku terapije	Trombocitemija iznad $1000000/\text{mm}^3$, koja se uglavnom primećuje postoperativno

	<i>cije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</i>				
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktički šok, anafilaktoidne reakcije, angioedem	Reakcije preosetljivosti (uključujući i reakcije na koži)
Endokrini poremećaji				Reverzibilni hipoaldosteronizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane					Reverzibilna hiperkalemija, povezana sa supresijom aldosterona izazvanom heparinom, posebno kod pacijenata koji su pod rizikom (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>).
Hepatobilijarna poremećaji		Povećanje vrednosti transaminaza, obično prolazno			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki					Prijapizam
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Osip, urtikarija, eritem, pruritus Alopecija Nekroza kože, koja	

				se obično javlja na mestu primene injekcije (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>).	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Manji hematomi na mestu primene injekcije. U nekim slučajevima može se primetiti nastanak čvrstih čvorića, što ne ukazuje na formiranje šupljine ispunjene heparinom (kapsulacija heparina). Ovi čvorići obično nestanu nakon nekoliko dana.	Reakcija na mestu primene injekcije		Kalcinoza na mestu primene injekcije Kalcinoza je češća kod pacijenata sa poremećenim nivoom kalcijum/ fosfati kao što je u nekim slučajevima kod hronične insuficijencije bubrega. Alergijske reakcije sa simptomima kao što su mučnina, povraćanje, groznica, glavobolja, urtikarija, pruritus, dispnea bronhospazam, hipotenzija	
Ispitivanja		Povećanje koncentracije kalijuma u serumu Povećanje vrednosti aminotransferaza, gama-GT, LDH, lipaze			

Postoje prijavljeni slučajevi ozbiljnih neželjenih reakcija na lek kao što su intrakranijalna hemoragija i intraokularna hemoragija.

Prijavljen je periduralni lumbalni hematom koji dovodi do paraplegije nakon spinalne anestezije sa epiduralnim kateterom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi i kod akutne terapije duboke venske tromboze, produženje aPPT vrednosti (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme) treba uzeti u obzir samo kao meru utvrđivanja predoziranja. Povećanje doze sa namerom da se produži aPPT može podrazumevati rizik od predoziranja i krvarenja. Krvarenje je glavni simptom predoziranja. Preporučuju se redovno određivanje broja trombocita i drugih parametara koagulacije.

Manje krvarenje retko zahteva specifično lečenje, a često je dovoljno smanjenje ili odlaganje sledeće primene leka Fraxiparine. Upotrebu protamin-sulfata treba razmotriti samo ukoliko je stanje pacijenta ozbiljno.

Antikoagulantno dejstvo leka Fraxiparine se u značajnoj meri neutrališe, ali ostaje određena aktivnost anti-Xa (oko 25%). 6 mg protamin-sulfata neutrališe oko 950 i.j. anti-Xa nadroparina. Prilikom određivanja potrebne količine protamina za injekciju, potrebno je uzeti u obzir vreme proteklo od primene injekcije heparina, uz smanjenje doze protamina ukoliko je potrebno.

Lista pomoćnih supstanci

Kalcijum-hidroksid, rastvor ili hlorovodonična kiselina, razblažena (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Rok upotrebe

3 godine

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric za jednokratnu upotrebu.

Špric se sastoji od: cilindričnog staklenog tela (tip I, zapremine 1 mL); igle od nerđajućeg čelika (G27) koja je pričvršćena za telo šprica polimerizabilnim jednokomponentnim adhezivom na kojoj se nalazi gumeni štitičnik, plastičnog klipa sa crnim gumenim čepom od hlorobutil gume koji je u kontaktu sa rastvorom i zaštitne plastične navlake koja omogućava da igla bude pokrivena nakon upotrebe.

Svaki špric je upakovan u PVC blister; po dva PVC blistera su spojena i mogu se odvojiti po perforaciji.

Fraxiparine, 2850 i.j./0,3 mL:

10 negraduisanih napunjenih injekcionih špriceva, svaki špric sadrži 0,3 mL rastvora za injekciju.

Fraxiparine, 3800 i.j./0,4 mL:

10 negraduisanih napunjenih injekcionih špriceva, svaki špric sadrži 0,4 mL rastvora za injekciju.

Fraxiparine, 5700 i.j./0,6 mL:

10 graduisanih napunjenih injekcionih špriceva, svaki sadrži 0,6 mL rastvora za injekciju.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Videti odeljak *Doziranje i način primene*.

Pre primene izvršiti vizuelni pregled da nema čestica i gubitka boje. Odbaciti rastvor ukoliko je došlo do promene u izgledu, kao i neiskorišćene količine leka.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.