

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Fraxiparine<sup>®</sup>, 2850 i.j./0,3 mL rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu  
Fraxiparine<sup>®</sup>, 3800 i.j./0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu  
Fraxiparine<sup>®</sup>, 5700 i.j./0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

nadroparin-kalcijum

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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.

#### 4.2. 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 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

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 graduisanu 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 5.2).

#### *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

4.3), 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  $\geq 50$  mL/min) nije potrebno smanjivati dozu.

Kod pacijenata sa umerenim poremećajem funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina  $\geq 30$  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 4.4 i 5.2).

### 4.3. Kontraindikacije

Primena nadroparina je kontraindikovana u slučaju:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu, nadroparin-kalcijum, heparin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- 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 4.4)
- 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

### 4.4. 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 4.3).

*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 horioretinalni 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 4.3). 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 zgušavanje 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 4.3).

#### *Gojazni pacijenti*

Kod gojaznih pacijenata rizik od tromboembolijskih događaja je povećan. Bezbednost i efikasnost profilaktičkih doza kod gojaznih pacijenata (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) 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 4.2).

### *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 5.2). 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  $\geq 30$  mL/min i  $< 60$  mL/min) koji primaju terapiju, treba razmotriti smanjenje doza (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata koji primaju profilaktičku terapiju i imaju klirens kreatinina  $\geq 30$  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 4.2).

### *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.

## **4.5. 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 antitrombocitinim lekovima, jer oni mogu povećati rizik za nastanak krvarenja (videti odeljak 4.4).

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.

## **4.6. 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/novorodenčeta. 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.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

#### **4.8. 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><b>Klasa Organskog sistema</b></i>	<i><b>Veoma česta</b></i>	<i><b>Česta</b></i>	<i><b>Povreme -na</b></i>	<i><b>Retka</b></i>	<i><b>Veoma Retka</b></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 4.3 i 4.4).	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 4.4), trombocitoza,  Eozinofilija, koja se povlači po prestanku terapije	Trombocitemija iznad $1000000/\text{mm}^3$ , koja se uglavnom primećuje postoperativno
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 4.4).
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 4.4).	
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	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,	

	nekoliko dana.			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 hematoma 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. 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.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); Heparinski antikoagulansi

**ATC šifra:** B01AB06

Lek Fraxiparine je kalcijumova so nadroparina, heparina sa malom molekulskom masom, čija je srednja molekulaska masa oko 4500 daltona; proizvodi se depolimerizacijom standardnog heparina. Po strukturi je glikozaminoglikan. Nadroparin primarno inhibira faktor Xa, a u manjoj meri i trombin. Inhibicija se odvija delimično preko inhibitora proteaze u plazmi, antitrombina III. Nadroparin u poređenju sa heparinom ima manje dejstvo na funkciju trombocita i agregaciju trombocita, a samo neznatno dejstvo na primarnu hemostazu. Ne postoji test kojim bi se biološke aktivnosti različitih niskomolekularnih heparina iskazale na način koji bi omogućio poređenje doza između različitih preparata.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetički parametri su određeni merenjem aktivnosti anti-Xa u plazmi. Maksimalna aktivnost anti-Xa ( $C_{max}$ ) posle supkutane primene dostiže se za približno 3 sata ( $T_{max}$ ). Poluvreme eliminacije nakon supkutane primene iznosi oko 3,5 sata. Maksimalni nivo anti-Xa u plazmi nakon i.v. injekcije dostiže se za manje od 10 minuta, a poluvreme eliminacije iznosi oko 2 sata. Bioraspoloživost u pogledu aktivnosti anti-Xa je gotovo potpuna (oko 98%).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U kliničkoj studiji koja je ispitivala farmakokinetiku nadroparina primenjenog intravenski kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega, utvrđena je povezanost između klirensa nadroparina i klirensa kreatinina. U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 36-43 mL/min), prosečna vrednost PIK je bila povećana za 52%, dok je poluvreme eliminacije bilo produženo za 39%. Kod ovih pacijenata, prosečni plazma klirens nadroparina je bio smanjen na 63% normalne vrednosti. U studiji su uočena velika individualna odstupanja. U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-20 mL/min), prosečna vrednost PIK je bila povećana za 95%, dok je poluvreme eliminacije bilo produženo za 112%. Plazma klirens kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega bio je umanjnjen na 50% vrednosti koja je utvrđena kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 3-6 mL/min) koji su na hemodijalizi, prosečna vrednost PIK je bila povećana za 62%, dok je poluvreme eliminacije bilo produženo za 65%. Plazma klirens kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega na hemodijalizi bio je umanjnjen na 67% vrednosti koja je utvrđena kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije relevantno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

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

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

#### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

#### 6.5. 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.

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

Videti odeljak 4.2.

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.

### 7. NOSILAC DOZVOLE

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

### 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
2850 i.j./0,3 mL, 10 napunjenih injekcionih špriceva: 03-1522/99 515-01-01902-15-001

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
3800 i.j./0,4 mL, 10 napunjenih injekcionih špriceva: 3/2-10-10734 515-01-03942-17-001

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
5700 i.j./0,6 mL, 10 napunjenih injekcionih špriceva: 03-51/00 515-01-01905-15-001

### 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
2850 i.j./0,3 mL, 10 napunjenih injekcionih špriceva: 27.01.2000. 04.12.2015.

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
3800 i.j./0,4 mL, 10 napunjenih injekcionih špriceva: 26.12.2002. 25.04.2018.

Fraxiparine, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
5700 i.j./0,6 mL, 10 napunjenih injekcionih špriceva: 27.01.2000. 04.12.2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2018.