

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fraxiparine 2850 IU anti-Xa/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fraxiparine 3800 IU anti-Xa/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fraxiparine 5700 IU anti-Xa/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fraxiparine 7600 IU anti-Xa/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

0,3 ml otopine za injekciju (1 napunjena štrcaljka) sadrži 2850 IU aktivnosti anti-Xa nadroparinkalcija.
0,4 ml otopine za injekciju (1 napunjena štrcaljka) sadrži 3800 IU aktivnosti anti-Xa nadroparinkalcija.
0,6 ml otopine za injekciju (1 napunjena štrcaljka) sadrži 5700 IU aktivnosti anti-Xa nadroparinkalcija.
0,8 ml otopine za injekciju (1 napunjena štrcaljka) sadrži 7600 IU aktivnosti anti-Xa nadroparinkalcija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra do lagano opalescirajuća, bezbojna do blijedo žuta ili blijedo smeđa ili blijedo tamno žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- sprječavanje nastanka tromboembolijskih poremećaja, naročito u:
 - općoj kirurgiji ili ortopediji
 - internističkih bolesnika kod kojih je rizik vrlo velik (zatajenje disanja i/ili infekcija dišnih puteva i/ili srčana insuficijencija), a liječe se na odjelu intenzivne skrbi
- liječenje tromboembolijskih poremećaja
- sprječavanje zgrušavanja tijekom hemodijalize
- liječenje nestabilne angine pectoris i akutnog infarkta miokarda bez Q zupca (non Q)

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

SPRJEČAVANJE NASTANKA TROMBOEMBOLIJSKIH POREMEĆAJA

Opća kirurgija

Preporučena doza lijeka Fraxiparine je 0,3 ml (2850 anti-Xa IU/ml) primijenjeno supkutano, 2-4 sata prije operativnog zahvata, a potom svakog sljedećeg dana jednom dnevno. Profilaksa treba trajati barem sedam dana, a tijekom cijelog razdoblja velike ugroženosti bolesnika, do postizanja pune pokretljivosti.

Ortopedska kirurgija

Nadroparin se primjenjuje supkutano, a doza se prilagođava prema tjelesnoj masi bolesnika, kako je navedeno u tablici. Doze se temelje na ciljnoj dozi od 38 anti-Xa IU/kg, koja se četvrtog postoperativnog dana povisuje za 50%. Prvu dozu treba primijeniti 12 h prije kirurškog zahvata, a drugu 12 h nakon zahvata. Sljedeće doze se primjenjuju jednom dnevno tijekom cijelog razdoblja velike ugroženosti bolesnika i dok se bolesnik ne mobilizira, a najmanje trajanje profilakse je deset dana.

| Ortopedska kirurgija | količina lijeka Fraxiparine koja se supkutano injicira JEDANPUT na dan | | | |
|----------------------|---|--|-------------------------|------------------------------------|
| | tjelesna masa (kg) | 12 h prije i 12 h nakon operacije, a potom sljedeća 3 dana | odgovarajuće IU anti-Xa | od 4. postoperativnog dana nadalje |
| < 50 | 0,2 ml | 1900 | 0,3 ml | 2850 |
| 50–69 | 0,3 ml | 2850 | 0,4 ml | 3800 |
| ≥ 70 | 0,4 ml | 3800 | 0,6 ml | 5700 |

Internistički bolesnici na odjelu intenzivne skrbi (zatajenje disanja i/ili infekcija dišnih puteva i/ili zatajenje srca)

Nadroparin se primjenjuje supkutano, jednom na dan. Dozu treba prilagoditi tjelesnoj masi kako je navedeno u tablici. Profilaksa treba trajati tijekom cijelog perioda povećanog rizika od nastanka tromboembolije.

| tjelesna masa (kg) | količina lijeka Fraxiparine koja se supkutano injicira JEDANPUT na dan | |
|--------------------|--|-------------------------|
| | Volumen | odgovarajuće IU anti-Xa |
| ≤ 70 | 0,4 ml | 3800 |
| > 70 | 0,6 ml | 5700 |

U bolesnika starije životne dobi može biti potrebno koristiti nižu dozu lijeka od 0,3 ml (što odgovara 2850 IE Anti-Xa).

LIJEČENJE TROMBOEMBOLIJSKIH POREMEĆAJA

U liječenju tromboembolijskih poremećaja valja započeti primjenu oralnih antikoagulansa što je moguće ranije, ukoliko njihova primjena nije kontraindicirana. Liječenje nadroparinom se ne smije prekidati prije nego se ne postigne zadovoljavajući INR.

Nadroparin se daje supkutano, dva puta na dan (jedna injekcija svakih 12 h), uobičajeno tijekom 10 dana; dozu treba odrediti na temelju tjelesne mase bolesnika (vidi tablicu), ista se temelji na primjeni ciljne doze od 86 IU/kg.

Liječenje tromboembolijskih poremećaja

| tjelesna masa (kg) | količina lijeka Fraxiparine koja se supkutano injicira DVA PUTA na dan | |
|--------------------|--|-------------------------|
| | Volumen | odgovarajuće IU anti-Xa |
| < 50 | 0,4 ml | 3800 |
| 50-59 | 0,5 ml | 4750 |
| 60-69 | 0,6 ml | 5700 |
| 70-79 | 0,7 ml | 6650 |
| 80-89 | 0,8 ml | 7600 |
| ≥ 90 | 0,9 ml | 8550 |

SPRJEČAVANJE ZGRUŠAVANJA KRVI TIJEKOM HEMODIJALIZE

Određivanje najprikladnije doze za pojedinog bolesnika je individualno. Pri tome se treba pridržavati tehničkih uvjeta dijaliziranja.

Obično se na početku hemodijalize u arterijsku liniju daje jedna doza lijeka Fraxiparine. Za bolesnike kod kojih ne postoji povećana opasnost krvarenja, koji se dijaliziraju tokom 4 sata, a s obzirom na njihovu tjelesnu masu, preporučuju se sljedeće početne doze:

Sprječavanje zgrušavanja krvi tijekom hemodijalize

| tjelesna masa (kg) | Količina lijeka Fraxiparine koja se injicira na početku hemodijalize | |
|--------------------|--|-------------------------|
| | Volumen | odgovarajuće IU anti-Xa |
| < 50 | 0,3 ml | 2850 |
| 50-69 | 0,4 ml | 3800 |
| ≥ 70 | 0,6 ml | 5700 |

Bolesnici kod kojih postoji povećana opasnost od krvarenja dobivaju pola doze.

Kada dijaliza traje više od četiri sata, bolesnici mogu dobiti dodatnu malu dozu heparina. Dozu za sljedeće dijalize treba prilagoditi, ako je potrebno, prema zamijećenom učinku.

Bolesnike treba pažljivo pratiti tijekom cijelog postupka dijalize radi eventualne pojave znakova krvarenja ili zgrušavanja u dijaliznom sistemu.

LIJEČENJE NESTABILNE ANGINE PECTORIS I AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA BEZ Q ZUPCA

Preporuča se primjenjivati nadroparin supkutano dva puta na dan (jedna injekcija svakih 12 h). Prosječno trajanje liječenja je 6 dana. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i non Q infarktomiokarda, nadroparin je bolesnicima primjenjivan zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom u dozi do 325 mg dnevno. Početna doza se primjenjuje u obliku i.v. bolusa, dok se sljedeće doze daju supkutanom injekcijom. Doze, prilagođene bolesnikovoj tjelesnoj masi, a bazirane na ciljnoj dozi od 86 anti-Xa IU/kg, navedene su u sljedećoj tablici.

Liječenje nestabilne angine pectoris i akutnog infarkta miokarda bez Q zupca

| tjelesna masa (kg) | početni bolus i.v. | supkutano injiciranje (svakih 12 h) | odgovarajuće IU anti-Xa |
|--------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| < 50 | 0,4 ml | 0,4 ml | 3800 |
| 50-59 | 0,5 ml | 0,5 ml | 4750 |
| 60-69 | 0,6 ml | 0,6 ml | 5700 |
| 70-79 | 0,7 ml | 0,7 ml | 6650 |
| 80-89 | 0,8 ml | 0,8 ml | 7600 |
| 90-99 | 0,9 ml | 0,9 ml | 8550 |
| ≥ 100 | 1,0 ml | 1,0 ml | 9500 |

Posebne skupine

Pedijatrijska populacija

Nadroparin se ne preporuča za primjenu u djece i adolescenata obzirom na nedostatnost podataka o sigurnosti i učinkovitosti temeljem kojih bi se utvrdila optimalna doza za bolesnike mlađe od 18 godina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba ako je bubrežna funkcija uredna. Zato se preporuča procijeniti bubrežnu funkciju prije započinjanja liječenja niskomolekularnim heparinom (vidjeti dio 5.2).

Sprječavanje nastanka tromboembolijskih poremećaja u internističkih bolesnika na odjelu intenzivne skrbi (zatajenje disanja i/ili infekcija dišnih puteva i/ili zatajenje srca):

U bolesnika starije životne dobi može biti potrebno koristiti nižu dozu lijeka od 0,3 ml (što odgovara 2850 IE Anti-Xa).

Oštećenje funkcije bubrega

Sprječavanje nastanka tromboembolijskih poremećaja

Nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min).

Umjereno i teško oštećenje funkcije bubrega je povezano s porastom izloženosti nadroparinu. Takvi su bolesnici pod povećanim rizikom od tromboembolije i krvarenja.

Ukoliko je potrebno smanjiti dozu lijeka u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, a < 50 ml/min), a uzevši u obzir individualne faktore rizika za nastanak krvarenja ili tromboembolije, dozu treba smanjiti za 25-33% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) dozu treba smanjiti za 25-33% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Liječenje tromboembolijskih poremećaja, nestabilne angine pectoris ili akutnog non Q infarkta miokarda

Nije potrebna prilagodba doze lijeka ukoliko je bubrežna funkcija blago narušena (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min).

Umjereno i teško oštećenje funkcije bubrega su povezani s porastom izloženosti nadroparinu. Takvi su bolesnici pod povećanim rizikom od tromboembolije i krvarenja.

Ukoliko je potrebno smanjiti dozu lijeka u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, a < 50 ml/min), a uzevši u obzir individualne faktore rizika za nastanak krvarenja ili tromboembolije, dozu treba smanjiti za 25-33% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nadroparin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije.

Način primjene

Treba se točno pridržavati specifičnih uputa za doziranje svih vrsta heparinskih pripravaka niske molekulske mase, jer se prilikom doziranja sličnih pripravaka koriste različite sistemske jedinice (jedinice ili mg), a njihova jačina također može biti različita.

Nadroparin ne bi trebalo mijenjati drugim niskomolekularnim heparinom tijekom već započetog liječenja.

Štrcaljke s količinskim oznakama namijenjene su lakšoj prilagodbi doze tjelesnoj težini, kada je to potrebno.

Nadroparin nije namijenjen za intramuskularnu primjenu.

Broj trombocita treba pratiti tijekom cijelog liječenja nadroparinom (vidjeti dio 4.4).

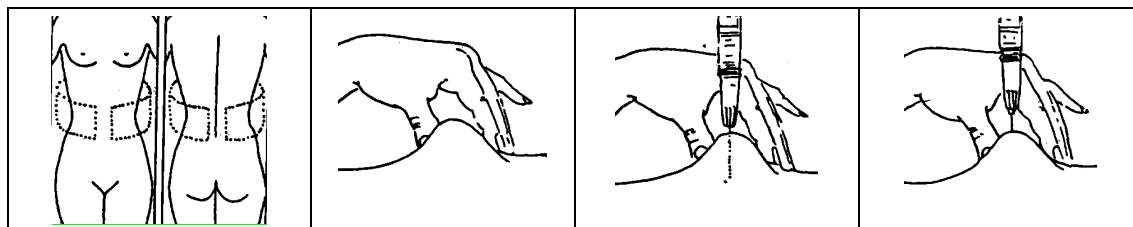
Vezano uz vrijeme primjene nadroparina u bolesnika sa spinalnom/epiduralnom anestezijom ili lumbalnom punkcijom potrebno je slijediti specifične preporuke (vidjeti dio 4.4).

Davanje potkožne injekcije

Lijek se obično injicira supkutano u anterolateralnu trbušnu stijenku, i to jedanput na lijevu, a drugi puta na desnu stranu ili u anterolateralni dio natkoljenice. Kožu treba dezinficirati, iglu zabosti cijelom dužinom okomito u nabor kože koji treba držati između palca i kažiprsta cijelo vrijeme injiciranja. Ne aspirirati.

Da biste izbjegli gubitak otopine, nemojte odstranjivati mjehurić zraka prisutan u štrcaljki.

U slučaju krvarenja na mjestu uboda, mjesto uboda treba držati čvrsto pritisnutim nekoliko minuta, bez trljanja.



4.3. Kontraindikacije

Nadroparin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar nadroparin, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekularne mase, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamneza trombocitopenije uz nadroparin (vidjeti dio 4.4)
- aktivno krvarenje ili hemoragijska dijateza zbog poremećaja zgrušavanja ili trombocitopenije, osim u slučaju intravaskularne koagulopatije koja nije inducirana heparinom
- organske lezije koje mogu krvariti (poput peptičkog ulkusa)
- hemoragični cerebrovaskularni inzult
- akutni infektivni endokarditis
- teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) u bolesnika koji primaju nadroparin u dozama preporučenim za liječenje tromboembolije, nestabilne angine pectoris ili akutnog infarkta miokarda bez Q zupca

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Heparinom inducirana trombocitopenija

Zbog mogućnosti heparina da uzrokuje trombocitopeniju, **broj trombocita treba redovito kontrolirati tijekom cijelog liječenja nadroparinom.**

Prijavljeni su rijetki slučajevi trombocitopenije, ponekad i teški, koji su bili povezani s nastankom arterijskih ili venskih tromboza. Takvu dijagnozu treba razmotriti u sljedećim slučajevima:

- trombocitopenija
- svaki značajni pad broja trombocita (30-50% u odnosu na početne vrijednosti)
- progresija tromboze unatoč liječenju
- tromboza koja se pojavljuje prilikom liječenja heparinom
- diseminirana intravaskularna koagulacija

U slučaju navedenog, liječenje nadroparinom treba prekinuti.

Ovi su učinci vjerojatno imunološki posredovani (alergijske prirode) i u slučaju prve primjene lijeka zabilježeni su uglavnom između 5. i 21. dana liječenja, iako se mogu razviti i ranije ako postoji anamneza trombocitopenije vezane uz primjenu heparina.

Ukoliko postoji anamneza trombocitopenije vezane uz primjenu heparina (standardnog ili niskomolekularnog), liječenje nadroparinom se može razmatrati samo ako je to neophodno. U tom slučaju potrebno je barem jednom dnevno kontrolirati broj trombocita uz pažljivo kliničko praćenje bolesnika. Ako se trombocitopenija razvije, primjenu lijeka treba odmah obustaviti.

Kada se javi trombocitopenija vezana uz primjenu heparina (standardnog ili niskomolekularnog), treba razmotriti primjenu nekog drugog lijeka iz skupine antitrombotika. Ako takav lijek nije dostupan, a primjena heparina je neophodna, može se razmisliti i o upotrebi nekog drugog niskomolekularnog heparina. U tom slučaju potrebno je kontrolirati broj trombocita barem jednom dnevno i završiti liječenje što je moguće prije, obzirom da su opisani slučajevi ponovne pojave trombocitopenije nakon zamjene jednog niskomolekularnog heparina drugim (vidjeti dio 4.3).

Test određivanja agregacije trombocita *in vitro* je od minimalnog (ograničenog) značenja u dijagnostici heparinom inducirane trombocitopenije.

Oprez je potreban kada se nadroparin primjenjuje u sljedećim slučajevima (koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od krvarenja):

- zatajenje jetre
- teška arterijska hipertenzija
- anamneza peptičkih ulkusa ili drugih organskih lezija koje bi mogle krvariti
- vaskularni koriorretinalni poremećaji
- tijekom post-operativnog razdoblja nakon zahvata na mozgu, kralježničnoj moždini ili očima

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da se nadroparin uglavnom izlučuje putem bubrega, što u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega rezultira povećanom izloženošću ovom lijeku (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega imaju povišeni rizik od nastanka krvarenja i zato ih treba liječiti s oprezom. Odluka o opravdanosti smanjenja doze u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min, treba se temeljiti na liječnikovoj procjeni individualnog rizika svakog bolesnika u odnosu na potencijalnu opasnost od nastanka tromboembolije (vidjeti dio 4.2).

Stariji osobe

Preporuča se procjena bubrežne funkcije prije započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.3).

Hiperkalijemija

Heparin može smanjiti izlučivanje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako uzrokovati hiperkalijemiju, naročito u bolesnika s već povišenim vrijednostima kalija u plazmi ili onih s povećanim rizikom od pojave hiperkalijemije, kao što su dijabetičari, bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, postojećom metaboličkom acidozom ili koji uzimaju lijekove koji pogoduju hiperkalijemiji (inhibitori angiotenzin konvertaze - ACE inhibitori i nesteroidni antireumatici - NSAR). Opasnost nastanka hiperkalijemije veća je kad liječenje traje dulje vremena, ali je ona obično reverzibilna. U bolesnika s povećanim rizikom od hiperkalijemije treba nadzirati razinu kalija u plazmi.

Spinalna/epiduralna anestezija/spinalna punkcija i istodobna primjena lijekova

U bolesnika koji su podvrgnuti spinalnoj ili epiduralnoj anesteziji, upotreba niskomolekularnog heparina može rijetko biti povezana s nastankom hematoma, koji pak mogu uzrokovati dugotrajnu ili trajnu paralizu. Rizik nastanka spinalnog/epiduralnog hematoma je povišen ugradnjom trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utiču na hemostazu, kao što su NSAR, inhibitori trombocita ili drugi antikoagulansi. Također se rizik povisuje nakon traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije.

Zato odluka o istovremenom propisivanju neuraksijalne blokade i antikoagulantne terapije mora uslijediti nakon pažljive procjene dobiti i eventualnog rizika u sljedećim slučajevima:

- u bolesnika koji se već liječe antikoagulansima
- u bolesnika kod kojih se planira elektivni zahvat pod neuraksijalnom blokadom

U slučaju da se radi o bolesnicima koji su/će biti lumbalno punktirani ili je/će biti primijenjena spinalna ili epiduralna anestezija, potrebno je proći minimalno 12 sati između injekcije profilaktičke doze nadroparina i uvođenja ili vađenja spinalnog/epiduralnog katetera ili punkcije iglom, ili 24 sata ako se primjenjuje terapijska doza nadroparina. Za bolesnike s oštećenjem bubrega treba razmotriti i duži interval od navedenog. Ponovnu primjenu nadroparina treba odgoditi do završetka kirurškog zahvata.

Bolesnike treba pratiti zbog ranog uočavanja znakova i simptoma neurološkog oštećenja poput bolova u leđima, senzornih i motornih deficita (umrtvljenost i slabost donjih ekstremiteta), poremećaja funkcije crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Ako se primijeti neurološko oštećenje, bit će potrebno hitno liječenje.

Salicilati, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) i antitrombocitni lijekovi

U profilaksi ili liječenju venskih tromboembolijskih poremećaja i u sprječavanju zgrušavanja tijekom hemodijalize istovremena upotreba aspirina, drugih salicilata, NSAR i antitrombocitnih lijekova se ne preporuča, jer oni mogu povisiti rizik od krvarenja. Kada njihovu istovremenu primjenu ne možemo izbjeći, treba poduzeti sve mjere pažljivog kliničkog praćenja bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima liječenja nestabilne angine pectoris i akutnog non Q infarkta miokarda nadroparin je primjenjivan u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom u dozi do 325 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

Nekroza kože

Vrlo je rijetko prijavljena nekroza kože nakon primjene heparina. Nekrozi kože prethodi purpura ili pojava bolnih eritematoznih mrlja ili infiltrata, s ili bez općih simptoma/znakova. U takvim slučajevima treba odmah prekinuti primjenu lijeka.

Alergija na lateks

Štitnik igle na napunjenoj štrcaljki može sadržavati prirodnu lateks gumu koja može uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nadroparin treba primijeniti s oprezom u bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji, sistemskim kortikosteroidima i dekstranu. Kada se oralna antikoagulantna terapija započinje u bolesnika koji primaju nadroparin liječenje nadroparinom treba nastaviti do postizanja optimalnog INR (International Normalisation Ratio).

Za informacije o uporabi salicilata, nesteroidnih protuupalnih i antitrombocitnih lijekova vidjeti dio 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema kliničkih ispitivanja o utjecaju nadroparina na plodnost.

Ispitivanjima na životinjama nisu otkriveni teratogeni ili fetotoksični učinci. Nema adekvatnih podataka o prolasku nadroparina kroz posteljicu u ljudi. Stoga se uporaba nadroparina u trudnoći ne preporuča, osim kada je očekivana korist liječenja veća od mogućeg rizika.

Nema dovoljno podataka o izlučivanju nadroparina u majčino mlijeko. Zbog toga se ne preporuča primjena nadroparina tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju nadroparina na sposobnost upravljanja strojevima i vozilima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost pojavljivanja nuspojava je definirana kao: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetka ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo česte: krvarenja na različitim mjestima, češća u bolesnika s drugim rizičnim faktorima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Rijetke: Trombocitopenija (uključujući i heparinom induciranu trombocitopeniju) (vidjeti

Vrlo rijetke: dio 4.4), trombocitoza
eozinofilija, reverzibilna nakon prekida liječenja

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetke: reakcije preosjetljivosti (uključujući angioedem i kožne reakcije), anafilaktoidne reakcije

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: glavobolja, migrena.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetke: reverzibilna hiperkalemija vezana uz supresiju aldosterona, naročito u bolesnika s rizikom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji jetre i žuči

Česte: povišenje transaminaza, uglavnom prolazno

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetke: prijavizam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetke: osip, urtikarija, eritem, svrbež

Vrlo rijetke: nekroza kože, najčešće na mjestu primjene (vidjeti dio 4.4)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo česte: manji hematoma na mjestu injiciranja.

U nekim slučajevima može se primijetiti pojava tvrdih čvorića, koji ne znače inkapsuliranje heparina. Ovi čvorići nestaju nakon nekoliko dana.

Česte: reakcija na mjestu injiciranja

Rijetke: kalcinoza na mjestu injiciranja.

Kalcinoza je češća u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Krvarenje je glavni klinički znak predoziranja nakon supkutane ili intravenske primjene lijeka. Potrebno je prekontrolirati broj trombocita i ostalih koagulacijskih parametara. Manja krvarenja rijetko zahtijevaju specifično liječenje: smanjenje doze ili odgađanje vremena primjene sljedeće doze nadroparina su obično dovoljne.

Primjenu protamin sulfata treba razmotriti u ozbiljnijim slučajevima krvarenja. On neutralizira antikoagulantni učinak nadroparina, ali dio aktivnosti anti-Xa ostaje.

0,6 ml protamin sulfata neutralizira približno 950 IU anti-Xa nadroparina. Za količinu protamina koju treba injicirati, treba uzeti u obzir i vrijeme koje je prošlo od primjene heparina, pa je ponekad potrebno adekvatno smanjiti dozu protamina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, heparinska grupa; ATK oznaka: B01AB06

Nadroparin (heparin niske molekulske mase) je glikozaminoglikan snažnog inhibitornog djelovanja na faktor Xa (95-130 IU anti-Xa/kg) i nešto slabijeg djelovanja na faktor IIa (manje od 45 IU/mg) u usporedbi sa standardnim heparinnatrijem ili heparinkalcijem. Molekulska masa iznosi približno \pm 4500 daltona.

Nadroparin snažnije djeluje na faktor Xa nego na faktor IIa. Omjer između aktivnosti anti-Xa i anti-IIa kreće se između 2,5 i 4.

Nadroparin je antitrombotski lijek, njegova anti-Xa aktivnost dugotrajnija je od učinka standardnog heparina. Nakon primjene nadroparin pojačava inhibiciju faktora Xa, uz slabije djelovanje na druge parametre zgrušavanja (npr. protrombinsko vrijeme i APTT) u usporedbi s heparinom u preporučenim dozama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka određena su mjerenjem aktivnosti anti-Xa u plazmi. Najviše koncentracije u plazmi postižu se 4–6 sati nakon potkožne primjene. Poluvrijeme izlučivanja nakon višekratne primjene iznosi osam do deset sati.

Bioraspoloživost je gotovo potpuna (oko 88%).

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkim ispitivanjima farmakokinetike nadroparina primijenjenog intravenski u bolesnika s različitim stupnjem bubrežnog oštećenja, nađena je korelacija između klirensa nadroparina i klirensa kreatinina. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 36-43 ml/min), i srednji AUC i poluvrijeme života su porasli za 52% odnosno 39% u odnosu na zdrave dobrovoljce. U toj skupini bolesnika srednja vrijednost klirensa nadroparina iz plazme bila je smanjena na 63% normalne vrijednosti. U ispitivanju je primijećena i široka interindividulna varijabilnost.

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 10-20 ml/min), i srednji AUC i poluvrijeme života su porasli za 95% odnosno 112% u odnosu na zdrave dobrovoljce. Vrijednost klirensa nadroparina iz plazme u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je bila smanjena na 50% vrijednosti koja je zabilježena u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika na hemodijalizi, s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 3-6 ml/min), i srednji AUC i poluvrijeme života su porasli za 62% odnosno 65% u odnosu na zdrave dobrovoljce. Vrijednost klirensa plazme u bolesnika na hemodijalizi s teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je smanjena na 67% vrijednosti koja je zabilježena u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema novih pretkliničkih podataka koji su važni za liječenje, a nisu već opisani u uputama za uporabu. U ispitivanjima na životinjama opisani su samo poremećaji povezani s poznatim farmakološkim učincima lijeka. To je i jedina potencijalna opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

otopina kalcijevog hidroksida ili kloridne kiseline

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (staklo tipa I) s gumenim klipom (klorbutil guma) i injekcijskom iglom (G 27) te vanjskim zaštitnim mehanizmom.

Kutija s 10 napunjenih štrcaljki.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fraxiparine 2850 IU anti-Xa/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-343893634
Fraxiparine 3800 IU anti-Xa/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-715087956
Fraxiparine 5700 IU anti-Xa/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-759400971
Fraxiparine 7600 IU anti-Xa/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-727205181

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.veljače 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. ožujka 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. svibnja 2023.