

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ФРАКСИПАРИН 2.850 I.E. анти-Ха/0,3 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц  
ФРАКСИПАРИН 3,800 I.E. анти-Ха/0,4 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц  
ФРАКСИПАРИН 5,700 I.E. анти-Ха/0,6 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц  
ФРАКСИПАРИН 7,600 I.E. анти-Ха/0,8 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инјектирање содржи 9.500 I.E. анти-Ха надропарин-калциум добиен од свинска цревна лигавица, еднаков на 95-130 I.E.

анти-Ха/mg, хепарин со мала молекуларна тежина со просечна молекуларна тежина од 4.500 Далтони.

1 наполнет шприц со 0,3 ml раствор за инјектирање содржи 2.850 I.E. анти-Ха надропарин-калциум.  
1 наполнет шприц со 0,4 ml раствор за инјектирање содржи 3,800 I.E. анти-Ха надропарин-калциум.  
1 наполнет шприц со 0,6 ml раствор за инјектирање содржи 5,700 I.E. анти-Ха надропарин-калциум.  
1 наполнет шприц со 0,8 ml раствор за инјектирање содржи 7,600 I.E. анти-Ха надропарин-калциум.

За целосна листа на ексципиенси, видете Дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање во наполнет шприц. Растворот е стерилен и бистар, со pH 5,0 до 7,5.

### 4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

- Профилакса на периперативна тромбоза:

- Пери- и постоперативна примарна профилакса на длабока венска тромбоза кај пациенти со низок, умерен или висок ризик од тромбоемболија.
- Пери- и постоперативна примарна профилакса на длабока венска тромбоза кај пациенти со поголеми ортопедски операции (на пр. елективни операции на колк)

- Профилакса на тромбоемболиски нарушувања кај пациенти со акутно заболување (како што се, акутна срцева слабост, респираторна инсуфициенција, тешки инфекции или ревматски заболувања и намалена подвижност со зголемен ризик од венска тромбоемболија)

- Третирање на длабока венска тромбоза.

- Профилакса на тромбоза и антикоагулација со екстракорпорална циркулација за време на хемодијализа и хемодифлукција.



M2

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

#### Профилактика на периоперативна тромбоза

Пери- и постоперативна примарна профилактика на длабока венска тромбоза

- Кај пациенти со низок, умерен или висок ризик од тромбоемболија.  
0,3 ml (2.850 I.E. анти-Ха) поткожно 2 часа пред операцијата, потоа 0.3 ml (2.850 I.E. анти-Ха) поткожно секое утро се додека пациентот не е целосно мобилизиран, но најмалку во текот на 7 дена.
  - Кај пациенти со поголеми ортопедски операции (на пр. елективни операции на колк)  
Првите дози треба да се дадат 12 часа пред и 12 часа по операцијата. Овие дози и следните единечни дневни дози треба да се модифицираат за да одговараат на телесната тежина во согласност со шемата подолу. Лекувањето треба да продолжи сè додека постои ризик од тромбоза, но најмалку 10 дена.

Поголеми ортопедски операции како елективни операции на колк поткожна инјекција еднаш дневно		
Тежина во кг	Предоперативно и постоперативно 3 дена	Од 4 ден после операција
< 50	0.2 ml	0.3 ml
50 до 69	0.3 ml	0.4 ml
≥ 70	0.4 ml	0.6 ml

Профилактика на венска тромбоемболични нарушувања кај пациенти со акутно заболување (како што се, акутна срцева слабост, респираторна инсуфициенција, тешки инфекции или ревматски заболувања и намалена подвижност со зголемен ризик од венска тромбоемболија).

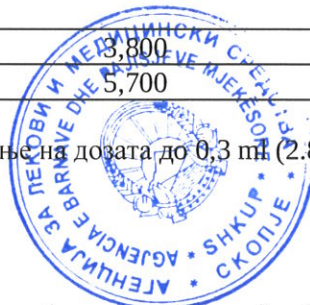
Фраксипарин се дава субкутано еднаш дневно. Дозата треба да се прилагоди за телесната тежина во согласност со табелата подолу. Лекувањето треба да продолжи во текот на периодот на ризик од тромбоемболија.

Телесна тежина (kg)	Еднаш дневно	
	Инјектирана количина ml)	Анти-Ха IU
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

Кај постари пациенти, може да биде соодветно намалување на дозата до 0,3 ml (2.850 анти-Ха I.E.).

#### Лекување на длабока венска тромбоза

Фраксипарин треба да се инјектира субкутано два пати дневно (на секои 12 часа), обично во текот на 10 дена во доза прилагодена на телесната тежина на пациентот (види ја табелата подолу). Со давањето на орални антикоагуланси треба да се започне од првиот ден. Времетраењето на лекувањето со надропарин е најмалку 5 дена и треба да продолжи се додека не се постигне доволно орална антикоагулација.



Тежина во кг	Лекување на длабока венска тромбоза поткожно инјектирање два пати дневно
< 50	0.4 ml
50 до 59	0.5 ml
60 до 69	0.6 ml
70 до 79	0.7 ml
80 до 89	0.8 ml
≥ 90	0.9 ml

Наполнетите шприцеви се полнат до 0,6 ml, 0,8 ml и 1,0 ml градуирани во единици од 0,1 ml. За пациенти на кои им требаат дози од 0,5 ml, 0,7 ml или 0,9 ml според нивната индивидуална телесна тежина, точната доза може да се одржи користејќи поголема дозирана наполнета инјекција по отстранување на вишокот количина од 0,1 ml пред употреба.

#### Антикоагулација за време на хемодијализа и хемофилтрација

Дозата мора индивидуално да се прилагоди за секој пациент. Фраксипарин обично се дава во феморалната артерија на почетокот на дијализата како единечна доза. Табелата подолу ги покажува препорачаните почетни дози за пациенти без зголемен ризик од крварење. Може да се даде дополнителна, помала доза за време на дијализа, што трае подолго од 4 часа. Дозата треба да се модифицира во следните сесии на дијализа, во зависност од резултатите од првата дијализа.

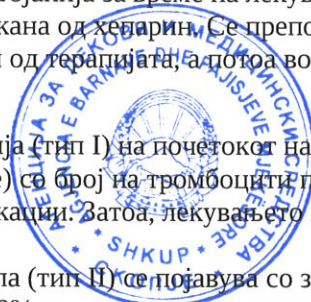
Тежина во кг	Спречување на коагулација за време на хемодијализа и интра-артериска инјекција од хемофилтрација на почетокот на дијализата
< 50	0.3 ml
50 до 69	0.4 ml
≥ 70	0.6 ml

#### Следење за време на лекувањето

Бројот на тромбоцити мора да се проверува во редовни растојанија за време на лекувањето со Фраксипарин поради ризик од тромбоцитопенија предизвикана од хепарин. Се препорачува бројот на тромбоцити да се проверува пред терапијата, на првиот ден од терапијата, а потоа во редовни растојанија од три до четири дена, како и на крајот на терапијата.

Повремено, се појавува лесна, привремена тромбоцитопенија (тип I) на почетокот на терапијата (предизвикана од привремено активирање на тромбоцитите) со број на тромбоцити помеѓу 100,000/ $\mu$ l и 150,000/ $\mu$ l. Обично во вакви случаи не настануваат компликации. Затоа, лекувањето може да продолжи.

Поретко, тешка тромбоцитопенија предизвикана од антитела (тип II) се појавува со значително низок број на тромбоцити, под 100,000/ $\mu$ l или брз пад на помалку од 50% од почетната вредност. Падот на нивото на тромбоцити обично започнува 6-21 дена по почетокот на третманот кај нечувствителни пациенти, кај чувствителни пациенти ова може да се случи за неколку часа. Тешка форма на тромбоцитопенија може да биде придружена со артериска и венска тромбоза/ тромбоемболија, дисеминирана интраваскуларна коагулација, евентуално некроза на кожата на местото на инјектирање, петехијално крварење, пурпура и мелена. Во вакви случаи, мора веднаш да се прекине со надрупаринот и да се размисли за друг антитромботичен третман. Пациентот мора да се извести дека во иднина не смее да прима лекови што содржат хепарин.



### *Деца*

Фраксипарин не се препорачува за деца и адолесценти, бидејќи нема доволно податоци за безбедноста и ефикасноста за да се утврди дозата за пациенти на возраст под 18 години.

### *Постари пациенти*

Не е потребно прилагодување на дозата за постари пациенти освен во случај на бубрежна инсуфициенција. Препорачливо е да се провери функцијата на бубрезите пред да се започне со терапијата (видете *Бубрежно оштетување* подолу и во Дел 5.2).

Профилактика на тромбоемболични нарушувања кај пациенти со акутно заболување (како што се, акутна срцева слабост, респираторна инсуфициенција, тешки инфекции или ревматски заболувања и намалена подвижност со зголемен ризик од венска тромбоемболија).

Кај постари пациенти, може да биде соодветно намалување на дозата до 0,3 ml (2.850 анти-Ха I.E.).

### *Оштетување на црниот дроб*

Не се направени студии кај пациенти со оштетување на црниот дроб.

### *Бубрежно оштетување*

Умерено до сериозно оштетување на функцијата на бубрезите е поврзано со зголемена изложеност на надропарин. Ваквите пациенти се подложени на зголемен ризик од тромбоемболија и крварење.

#### *- Лекување на длабока венска тромбоза*

Ако пациентите со бубрежна инсуфициенција (види Дел 4.3) се лекуваат за длабока венска тромбоза, треба да се следат лабораториските параметри, по можност мерејќи го нивото на анти-Ха (амидолитичка анализа со хромоген супстрат). Анти-Ха активноста може да се провери на вториот ден и четвртиот ден, околу 3 часа по поткожното давање и треба да се движи во опсег од 0,5 до 1,2 I.E. анти-Хаml.

#### *- Профилактика на тромбоемболички нарушувања*

Не е потребно да се намали дозата кај пациенти со мало оштетување на бубрежната функција (креатинин клиренс  $\geq 50$  ml/мин.).

Ако со оглед на индивидуалните фактори на ризик од крварење и тромбоемболија, ординирачкиот лекар смета дека е добро да се намали дозата за пациенти со умерено оштетување на бубрежната функција (креатинин клиренс  $\geq 30$  ml/мин. и  $<50$  ml/мин.) дозата треба да се намали за 25% до 33% (види Дел 4.4 и 5.2).

Фраксипарин е контраиндициран кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција (креатинин клиренс под 30 ml/мин) (види Дел 4.3).

### Начин на употреба

Фраксипарин не се користи за интрамускулна инјекција.

Страничниот абдоминален сид е вообичаено место на инјектирање за поткожна апликација на надропарин; како друга опција, надропаринот може да се инјектира во бутот. Иглата за инјектирање се инјектира вертикално во набор на кожата што се формира со палецот и показалецот; наборот мора да се држи внимателно, но цврсто сè додека не заврши инјектирањето. Местото на инјектирање не треба да се масира. Фраксипарин се инјектира во феморалната артерија за време на дијализа.

### **4.3. Контраиндикации**

Фраксипарин не треба да се користи кај пациенти со:



- Преголема чувствителност на активната супстанција надропарин, хепарин или негови деривати, вклучувајќи и други хепарини со ниска молекуларна маса, или на кој било од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Моментална или историја на тромбоцитопенија поврзана со хепарин (тип II) или историја на тромбоцитопенија поврзана со надропарин (види Дел 4.4)
- Крварење во окото или други активни процеси на крварење или зголемен ризик од крварење поради хемостатско нарушување (хеморагична дијатеза, недостаток на фактор на коагулација, сериозна тромбоцитопенија), освен со дисеминирана интраваскуларна коагулација што не е предизвикана од хепарин
- Органски лезии подложни на крварење, како што се акутни гастроинтестинални чиреви, мозочно крварење и мозочна аневризма
- Хеморагичен мозочен удар
- Акутен инфективен ендокардитис
- Тешка, неконтролирана хипертензија
- Тешко оштетување на црниот дроб
- Тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс < 30 ml/мин.) освен во случај на хемодијализа
- Повреди и хируршки процедури на централниот нервен систем, како и на окото и увото
- Ретинопатија, крварење на стаклестото тело
- Непосреден спонтан абортус
- Лекување на длабока венска тромбоза: Регионална анестезија (спинална или епидурална анестезија), лумбална пункција

#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Тромбоцитопенија и нарушувања на функцијата на тромбоцитите.

*Тромбоцитопенија предизвикана од хепарин*

Поради можноста за појава на тромбоцитопенија предизвикана од хепарин, **бројот на тромбоцити треба да се проверува за време на целото лекување со надропарин.**

Повремено тешка тромбоцитопенија индуцирана од хепарин беше пријавена во ретки случаи кои можат да бидат поврзани со артериска или венска тромбоза. Ваква дијагноза треба да се земе предвид во следниве ситуации:

- Тромбоцитопенија
- Секое значително намалување на бројот на тромбоцити (30% до 50% од почетната вредност)
- Влошување на почетната тромбоза во текот на терапијата
- Тромбоза што се јавува за време на терапијата
- Дисеминирана интраваскуларна коагулација

Во ваков случај, мора да се прекине третманот со надропарин.

Овие ефекти се веројатно од автоимуна/алергиска природа и главно се пријавуваат помеѓу 5тиот и 21иот ден од третманот во случај на прва терапија. Сепак, тие можат да се појават и многу порано, ако пациентот има историја на тромбоцитопенија предизвикана од хепарин.

Ако пациентот има историја на тромбоцитопенија со хепарин (или стандарден хепарин или хепарин со ниска молекуларна тежина), може да се земе предвид третман со надропарин, доколку е потребно. Во вакви случаи, потребно е бројот на тромбоцити внимателно клинички да се следи и проверува барем еднаш дневно. Ако се појави тромбоцитопенија, третманот треба веднаш да се прекине.

Доколку се појави тромбоцитопенија со хепарин (или стандарден хепарин или хепарин со ниска молекуларна тежина), треба да се земе предвид замена со различна класа на антиромботици. Доколку нема, може да се земе предвид замена со различен хепарин со ниска молекуларна тежина, доколку е потребно да се употреби хепарин. Во такви случаи, бројот на тромбоцити треба да се проверува најмалку

еднаш дневно и третманот треба да се прекине што е можно побрзо, бидејќи се пријавени случаи на почетна тромбцитопенија што опстојува и по замената (види Дел 4.3).

*Ин витро* тестовите за агрегација на тромбцитите имаат само ограничена вредност во дијагнозата за тромбцитопенија предизвикана од хепарин.

**Треба особено да се внимава, ако се користи надропарин во следниве ситуации, бидејќи може да биде поврзан со зголемен ризик од крварење:**

- Инсуфициенција на црниот дроб
- Тешка артериска хипертензија
- Историја на пептични чирови, сомнителни интракранијални тумори со подложност кон крварење или други органски лезии подложни на крварење
- Васкуларни нарушувања на ретиналната мембрана
- За време на постоперативната фаза по операција на мозокот, 'рбетниот мозок или окото
- Истовремен третман со орални антикоагуланси

Посебно треба да се внимава при употреба на надропарин кај пациенти со нарушувања на црниот дроб или панкреасот, камења во бубрезите и/или во уринарниот тракт, кај пациенти кои земаат лекови што го зголемуваат нивото на калиум во серумот, и кај пациенти кои неодамна имале операција и примале високи дози на надропарин.

#### Хиперкалемија

Хепаринот може да го потисне лачење на алдостерон од адреналните жлезди што предизвикува хиперкалемија, особено кај пациенти со покачен калиум во плазмата или со ризик од зголемено ниво на калиум во плазмата, како што се пациенти со дијабетес мелитус, хронична бубрежна инсуфициенција, постоечка метаболичка ацидоза или оние кои земаат лекови што можат предизвикуваат хиперкалемија (на пр., инхибитори на конверзија на ангиотензин (АСЕ), нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)). Ризикот од хиперкалемија се чини дека се зголемува со времетраењето на терапијата, но обично е реверзибилен.

Калиумот во плазмата треба да се следи кај пациенти со ризик.

#### Спинална или епидурална анестезија/лумбална пункција и употреба на други лекови

Лумбална пункција, спинална или епидурална анестезија се контраиндицирани кај пациенти кои примаат куративен третман со надропарин поради ризик од формирање на хематом, што може да предизвика постојан невролошки дефицит и параплегија (види Дел 4.3). Фраксипарин треба да се користи само претпазливо и по внимателна процена на ризикот/користа кај пациенти кои добиваат превентивен третман и имаат лумбална пункција, спинална или епидурална анестезија. Ризикот од спинален/ епидурален хематом се зголемува со епидурален траен катетер или истовремена употреба на други лекови кои исто така влијаат на згрутчување на крвта, како што се НСАИЛ, инхибитори на агрегација на тромбцити или други антикоагуланси. Ризикот, исто така, се чини дека се зголемува со трауматски или повторени епидурални или 'рбетни пункции. До денес не се достапни резултати од рандомизирани контролирани клинички студии кои докажуваат дека употребата на повисоки дози надропарин е безбедна (на пример, за профилакса на длабока венска тромбоза кај пациенти со висок ризик од тромбоемболија) со истовремена употреба на анестетички методи примени близу до 'рбетниот мозок.

Поради ова, невроксиална блокада и терапија со антикоагуланси треба да се препишат само по внимателна индивидуална проценка на ризик/беневит.

- Беневитот од невроксиалната блокада мора внимателно да се спореди со ризиците кај пациенти кои примаат терапија со антикоагуланси.
- Беневитот од антикоагулантна терапија мора внимателно да се спореди со ризикот кај пациенти кај кои што се планира изборна операција со невроксиална блокада.



Треба да поминат најмалку 12 часа помеѓу инјекцијата со надропарин во профилактиска доза, или 24 часа доколку се даде терапевтска доза и вметнување или отстранување на 'рбетниот/ епидуралниот катетер или игла во случај на пациенти со лумбална пункција, 'рбетна или епидурална анестезија, при што треба да се земат предвид карактеристиките на лекот и профилот на пациент. Може да се земат предвид подолги временски растојанија за пациенти со бубрежно оштетување. Следните дози треба да се дадат по најмалку четири часа. Дополнителната употреба на надропарин треба да се одложи се додека не заврши хируршката постапка.

Пациентите треба често да се проверуваат за знаци и симптоми на невролошки дефицит како што се болки во грбот, сензорни и моторни дефицити (вкочанетост и слабост на долните екстремитети), нарушувања на функциите на ректумот и/или мочниот меур. Ако се утврди невролошко нарушување, третманот треба да се започне веднаш. Здравствените работници треба да бидат обучени за откривање такви знаци и симптоми. Пациентите треба да се поучат веднаш да го известат својот лекар, доколку почувствуваат некој од овие симптоми.

Доколку се појават сомнителни знаци или симптоми за спинален хематом, треба да се започне, што е можно поскоро со дијагностика и третман, вклучително и декомпресија на 'рбетниот мозок.

Доколку се појави поголемо или очигледно крварење при поставување на катетер, треба да се изврши внимателна проценка на ризикот/користа пред да се започне или да се продолжи со терапијата со хепарин.

#### Салицилати, нестероидни антиинфламаторни лекови и инхибитори на агрегација на тромбоцити

Во профилакса или третман на венски тромбоемболиски нарушувања и во спречување на згрутчување при хемодијализа, не се препорачува истовремено користење на аспирин, други салицилати, НСАИЛ и анти-тромбоцитни агенси, бидејќи тие можат да го зголемат ризикот од крварење. Таму каде што таквите комбинации не можат да се избегнат, треба да се направи внимателно клиничко и биолошко следење.

#### Посебни групи на пациенти

##### *Деца*

Нема достапно клиничко искуство за употреба на надопарин кај деца. Поради ова, не се препорачува употреба на надопарин кај деца додека нема дополнителни податоци.

##### *Постари пациенти*

Пред започнување со третманот, се препорачува да се провери бубрежната функција (види Дел 4.3).

##### *Бубрежно оштетување*

Фраксипарин претежно се излачува преку бубрезите, што доведува до зголемена изложеност на надропарин кај пациенти со бубрежно оштетување (види Дел 5.2). Пациентите со бубрежно оштетување треба да се лекуваат внимателно, бидејќи кај нив има зголемен ризик од крварење.

Кај пациенти со мала до умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс  $\geq 30$  ml/мин. и  $<60$  ml/мин.) кои примаат куративен третман, може да се размисли за намалена доза (види Дел 4.2) Одлуката дали е соодветно да се намали дозата кај пациент кој прима профилактиска терапија и има креатинин клиренс од  $\geq 30$  и  $<50$  ml/min. треба да се донесе врз основа на медицинска проценка на индивидуалниот ризик на пациентот за крварење наспроти ризикот од тромбоемболија (види Дел 4.2).

#### Некроза на кожата

Некротата на кожата е забележана во многу ретки случаи со стандарден или нискомолекуларен хепарин, обично на страната на инјектирање, по што следи пурпура или инфилтрирана или болна еритематозна кожа со или без генерализирани симптоми. Во вакви случаи, третманот треба веднаш да се прекине.

#### Начин на употреба

Фраксипарин не смее да се даде со интрамускулна или интравенска инјекција.



Интрамускулното инјектирање на други лекови треба да се избегнува за време на терапија со надропарин поради ризик од појава на хематоми.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Орални антикоагуланси, системски (глуко-) кортикостероиди и декстран

Фраксипарин треба да се користи внимателно кај пациенти кои примаат орални антикоагуланси, системски (глуко-) кортикостероиди и декстран.

Употребата на надропарин кај пациенти кои се префрлени на орални антикоагуланси треба да се продолжи се додека не се постигне стабилен INR (International Normalized Ratio) во посакуваниот опсег.

Салицилати, нестероидни антиинфламаторни лекови и инхибитори на агрегација на тромбоцити  
Не се препорачува истовремена употреба на ацетилсалицилна киселина (или други салицилати), нестероидни антиинфламаторни лекови и инхибитори на агрегација на тромбоцити, бидејќи тие можат да го зголемат ризикот од крварење (види Дел 4.4).

Нитроглицерин

Интеракцијата на хепаринот со интравенски нитроглицерин, што може да го намали дејството на хепаринот, не може да се исклучи за надропаринот. Лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот мора да се користат само со особено внимателно медицинско следење за време на истовремена употреба на надропарин.

#### **4.6. Плодност, бременост и лактација**

Бременост

Студиите кај животни не покажаа никакви тератогени или фетотоксични ефекти. Сепак, постојат само ограничени клинички податоци во врска со трансплаценталниот премин на надропаринот кај бременни жени. Искуствата засновани на ограничен број на употреба на надропарин за време на бременоста не покажаа нежелни ефекти врз бременоста или врз здравјето на фетусот/новороденчето. Дополнителни епидемиолошки податоци не се достапни. Поради ова, употребата на надропарин не се препорачува за време на бременоста, освен ако терапевтската корист го надминува потенцијалниот ризик.

Доење

Постојат ограничени информации за излучување на надропарин во мајчиното млеко. Затоа, не се препорачува употреба на надропарин за време на доењето.

Плодност

Нема достапни клинички студии за влијанието на надропаринот врз плодноста.

#### **4.7. Влијание врз способноста за возење и управување со машини**

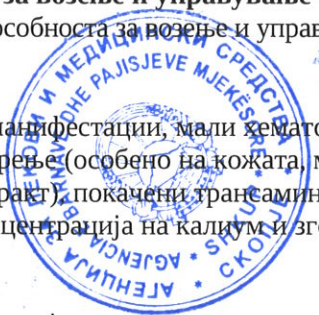
Не се спроведени студии за влијанието врз способноста за возење и управување со машини.

#### **4.8. Несакани реакции**

Најчести несакани реакции се хеморагични манифестации, мали хематоми на местото на инјектирање, отворени или латентни компликации на крварење (особено на кожата, мукоза, рани и во областа на гастроинтестиналниот и генитоуринарниот тракт), покачени трансaminaзи, реакции на местото на инјектирање, зголемување на серумската концентрација на калиум и зголемување на концентрацијата на трансaminaзи, гама-GT, LDH и липаза.

Кај приближно 3% од лекуваните пациенти се појавиле несакани реакции.

Несаканите реакции се наведени подолу според MedDRA класа на органски системи и категориите на зачестеност.





Информациите за зачестеноста на несаканите реакции се засноваат на следниве категории:

Многу чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Невообичаени ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ )

Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )

Многу ретки ( $< 1/10,000$ )

Непознато (не може да се процени од достапните податоци)

<u>Класа на органски системи</u>	<u>Многу чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Невообичаени</u>	<u>Ретки</u>	<u>Многу ретки</u>	<u>Непознато</u>
<u>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</u>	Хеморагични и појави на различни места (вклучително и случаи на спинален хематом), почести кај пациенти со други фактори на ризик (види Дел 4.3 и 4.4)	Отворени или латентни компликации на крварење (особено на кожата, мукоза, рани и во областа на гастроинтестиналниот и генитоуринарниот тракт) кои можат да предизвикаат хеморагична анемија	Мала, минлива тромбоцитопенија	Тромбоцитопенија (вклучително и предизвикана од антитела) тромбоцитопенија предизвикана од хепарин (тип II) види дел 4.4) Тромбоцитоза Еозинофилија која е реверзибилна по прекилот	Тромбоцитемија над $1.000.000 /mm^3$ , претежно постоперативно набљудување	
<u>Нарушувања на имунолошкиот систем</u>				Анафилактичен шок, анафилактички реакции, ангиоедем	Реакции на пречувствителност (вклучително и кожни реакции)	
<u>Нарушувања на нервниот систем</u>						Главоболка Мигрена
<u>Нарушувања на ендокриниот систем</u>				Реверзибилна хиперкалемија		
<u>Метаболички и нарушувања во исхраната</u>					Реверзибилна хиперкалемија во рамки на потиснување на алдостерон предизвикано од хепарин, особено кај ризични пациенти (види Дел 4.4)	
<u>Нарушувања на хепатобилијарниот систем</u>		Покачени трансминази,				

<u>Класа на органски системи</u>	<u>Многу чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Невообичаени</u>	<u>Ретки</u>	<u>Многу ретки</u>	<u>Непознато</u>
		нормално минливи				
<u>Нарушувања на репродуктивни от систем и на дојката</u>					Приапизам	
<u>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</u>				Осип на кожата, уртикарија, црвенило, јадеж Алопеција Некроза на кожата, нормално на местото на ињектирање (види Дел 4.4)		



<u>Општи нарушувања и состојби на местото на внесување</u>	Мал хематом на местото на инјектирање Во некои случаи може да се забележи појава на цврсти нодули што не укажува на енкапсулација на хепаринот. Овие нодули обично исчезнуваат по неколку дена.	Реакции на местото на инјектирање		Калциноза на местото на инјектирање Калцинозата почесто се јавува кај пациенти со патолошко производство на калциум/ фосфат, како што се јавува во некои случаи на хронична бубрежна инсуфициенција Алергиски реакции со симптоми како гадење, повраќање, покачена температура, главоболки, уртикарија, јадеж, диспнеа, бронхоспазам, хипотензија		
<u>Класа на органски системи</u>	<u>Многу чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Невообичаени</u>	<u>Ретки</u>	<u>Многу ретки</u>	<u>Непознато</u>
<u>Испитувања</u>		Зголемена концентрација на калиум во серумот Зголемена концентрација на трансаминази, гама-GT, LDH и липаза				

Исто така, беа пријавени случаи на тешки несакани реакции на лекот, како што се интракранијално крварење и крварење на очите. Забележано е епидурално крварење во думбалниот регион по спинална анестезија што резултира со параплегија.

Пријавување на сомневање за несакани реакции

Пријавувањето на можните несакани реакции после ставањето на лекот во промет е важно. Овозможува континуиран мониторинг на односот benefiт-ризик на лекот.



Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## 4.9. Предозирање

### Симптоми и знаци

Продолжувањето на вредноста на активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) треба да се смета само како степен на предозирање кај пациенти со хемодијализа и кај акутна терапија на длабока венска тромбоза. Зголемувањето на дозата за продолжување на aPTT предизвикува ризик од предозирање или крварење. Крварењето е главен знак на предозирање. Препорачливо е следење на бројот на тромбоцити и другите параметри на коагулација.

### Третман

Ретко е потребен конкретен третман за мало крварење. Често е доволно да се намали или одложи следната доза на надропарин. Употребата на протамин сулфат треба да се земе предвид само ако состојбата на пациентот е сериозна.

Во голема мера го неутрализира антикоагулантното дејство на надропаринот, но сепак ќе остане одредена анти-Ха активност

0,6 ml протамин сулфат неутрализира околу 950 I.E. анти-Ха надропарин. Во количината на протамин што треба да се инјектира треба да се земе предвид времето поминато од инјектирањето на хепарин и може да биде соодветно да се намали дозата на протамин.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1. Фармакодинамички податоци

Фармакотерапевтска група: Антитромботичен агенс – група на хепарин, АТЦ-код: B01A B06

Надропарин калциум е калциумова сол на надропарин, хепарин со мала молекуларна тежина со просечна молекуларна тежина од околу 4500 Далтон; се произведува со деполимеризација на стандардниот хепарин. Структурно, ова е гликозаминогликан. Надропаринот особено го инхибира Ха факторот и во помала мера тромбинот. Инхибицијата делумно е потпомогната од инхибиторот на плазматска протеаза антитромбин III. Во споредба со хепаринот, надропаринот има помало дејство врз функцијата и агрегацијата на тромбоцитите и само мало дејство врз примарната хемостаза. Биолошката активност на различните хепарини со ниска молекуларна тежина не може да се изрази со тест што овозможува едноставна споредба на дозите помеѓу различните препарати.

### 5.2. Фармакокинетички податоци

Фармакокинетичките параметри се утврдуваат со мерење на анти-Ха активноста во плазмата.

#### Апсорпција

Максималната анти-Ха активност ( $C_{max}$ ) се постигнува приближно 3 часа ( $t_{max}$ ) по поткожно инјектирање. Максималната анти-Ха концентрација во плазмата се постигнува за помалку од 10 минути по интравенско инјектирање, полуживотот е приближно 2 часа. Биорасположивоста во однос на анти-Ха активноста е скоро целосна (приближно 88%).

#### Распаѓање

Периодот на полуживот по поткожно инјектирање е приближно 3,5 часа

#### Посебни групи на пациенти

##### Бубрежно оштетување

Клиничката студија за фармакокинетика на интравенски даден надропарин кај пациенти со бубрежно оштетување од различни степени, утврди сооднос помеѓу клиренсот на надропарин и креатинин клиренсот. Во споредба со здрави субјекти, просечната AUC, како и периодот на полуживот се зголемија за 52% и 39%, соодветно, кај пациенти со умерено оштетување на бубрезите (креатинин клиренс 36-43 ml/мин.). Просечниот клиренс на надропарин во плазмата е намален на 63% од нормалната вредност кај овие



пациенти. Во студијата беа забележани сериозни меѓуиндивидуални флукуации. Средната AUC и елиминацијата кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 10-20 ml / мин.) се зголеми за 95% и 112%, соодветно, во споредба со здравите субјекти. Клиренсот на плазма кај пациенти со тешко бубрежно оштетување е намален за 50% во споредба со пациентите со нормална функција на бубрезите. Просечниот AUC и периодот на полуживот кај пациенти со хемодијализа (креатинин клиренс 3-6 ml/мин.) се зголемија за 62% и 65%, соодветно, во споредба со здравите субјекти. Клиренсот на плазма кај пациенти со хемодијализа е намален за 67% во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција (види Дел 4.2 и 4.4).

### 5.3. Предклинички податоци за безбедност

Не е релевантно.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1. Листа на ексципиенси

Калциум хидроксид или  
хлороводородна киселина 10% (за прилагодување на рН)  
вода за инјекции.

### 6.2 Некомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

### 6.3. Рок на употреба

3 години

### 6.4. Посебни мерки при чување на лекот

Да не се чува на температури над 30 °C.

### 6.5. Вид и содржина на пакувањето

Наполнет шприц составен од стаклен заштитник на телото Тип I со игла од не'рѓосувачки челик и заштитен капак изработен од природна и/или стирен-бутадиенска гума, заштитник изработен од полипропилен и потискувач со гумен чеп изработен од хлоробутил еластомер.

#### **ФРАКСИПАРИН 2.850 I.E. анти-Xa/0,3 ml**

Пакување од 2, 10, 20, 50 и 100 не-градуирани наполнети шприцеви секој со 0,3 ml раствор за инјектирање. Болнички пакувања со по 100 не-градуирани наполнети шприцеви секој со 0,3 ml раствор за инјектирање.

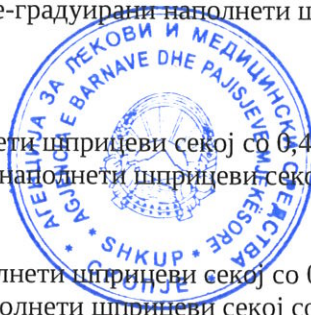
#### **ФРАКСИПАРИН 3.800 I.E. анти-Xa/0,4 ml**

Пакување од 2, 10, 20 не-градуирани наполнети шприцеви секој со 0,4 ml раствор за инјектирање. Болнички пакувања со по 100 не-градуирани наполнети шприцеви секој со 0,4 ml раствор за инјектирање.

#### **ФРАКСИПАРИН 5,700 I.E. анти-Xa/0,6 ml**

Пакување од 2, 10, 20 и 50 градуирани наполнети шприцеви секој со 0,6 ml раствор за инјектирање. Болнички пакувања со по 100 градуирани наполнети шприцеви секој со 0,6 ml раствор за инјектирање.

#### **ФРАКСИПАРИН 7,600 I.E. анти-Xa/0,8 ml**



Пакување од 2, 10, 20 и 50 градуирани наполнети шприцеви секој со 0,8 ml раствор за инјектирање. Болнички пакувања со по 100 градуирани наполнети шприцеви секој со 0,8 ml раствор за инјектирање.

Сите големини на пакувања не мора да бидат достапни на пазарот.

### 6.6. Посебни мерки при фрлање и друго ракување

#### Информации за ракување:

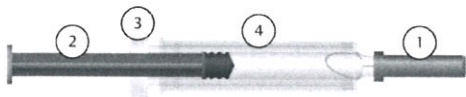
Визуелно проверете дали има честички и промена на бојата пред употреба. Користете само раствори за инјектирање чиј изглед не е променет. Само за единечна употреба. Фрлете го неискористениот остаток на раствор.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

#### Инструкции чекор по чекор:

Делови на наполнетиот шприц Фраксипарин:

1. Заштитен капак
2. Потискувач
3. Држач за прсти
4. Заштитник на телото на шприцот



#### Информации за употреба

**1. Измијте ги рацете внимателно со топла вода и сапун и исушете ги со крпа.**

**2. Извадете го шприцот од картонот и проверете го:**

- проверете го датумот на употреба кој се наоѓа на надворешниот картон и на наполнетиот шприц.
- проверете дали шприцот е отворен или оштетен

**3. Седнете или легнете во удобна положба**

Изберете место од долниот дел на абдоменот, најмалку 5cm под папокот (слика А).

**Менувајте ја левата и десната страна** кога избирате место за инјектирање. Ова ќе ви помогне да го намалите оштетувањето на ткивото на местото на инјектирање. Доколку не е можно да се инјектира во долниот дел од стомакот, консултирајте се со вашиот лекар.



Сл. А

**4. Избришете го местото на инјектирање со алкохол.**

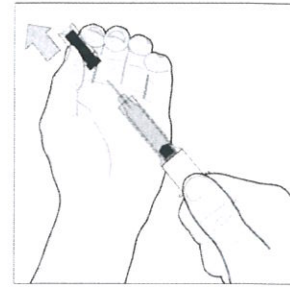
**5. Извадете го заштитниот капак прво со вртење, а потоа со праволиниско повлекување подалеку од шприцот (Слика Б).**

**Фрлете го заштитниот капак**

- Поставете го шприцот исправен така што иглата да е свртена надолу.
- Притискајте го потискувачот внимателно надолу додека долната страна на воздушниот меур не дојде до обележаната линија за количината што ви ја препишал лекарот.
- Капнете ја течноста која излегува од иглата на ткаенина и отстранете ја.
- Шприцот сега е подготвен за употреба.

**Важно:**

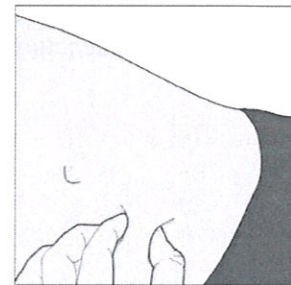
- Не допирајте ништо со иглата и не ја допирајте самата игла.
- Присуството на мало меурче на воздух во наполнетиот шприц е нормално. Не се обидувајте да го отстраните меурчето пред инјектирањето, бидејќи лекот може да Ви истече.



Сл. В

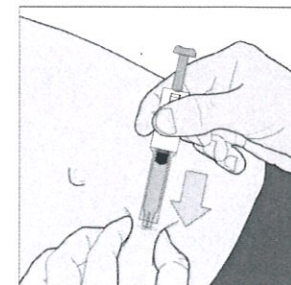
**6. Штипнете ја исчистената кожа и направете набор.**

Држете го наборот помеѓу палецот и показалецот за време на инјектирањето.(Сл. В)



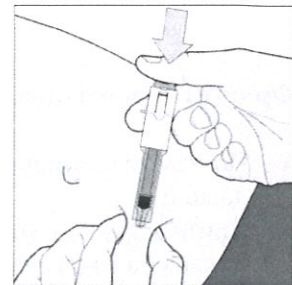
Сл. С

**7. Држете го наполнетиот шприц цврсто за држачот за прсти.** Внесете ја цела должина на иглата во кожниот набор под прав агол (агол од 90°).(Сл. Г)



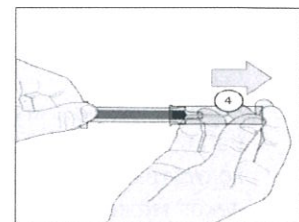
Сл. D

**8. Инјектирајте ја ЦЕЛАТА содржина на наполнетиот шприц со притискање на потискувачот колку што може. (Слика Г) Потоа, внимателно извлечете ја иглата од кожата.**



Сл.. Е.

**9. По инјектирањето, со едната рака држете го наполнетиот шприц за заштитникот. Повлечете го држачот за прсти со другата рака. Тоа ќе го откочи заштитникот. Навлечете го заштитникот на телото од шприцот се додека не се заклучи во положба над иглата. (Сл. Е)**



Сл.. F

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**  
Македонијалек доо Скопје, Боца Иванова 1, 1000 Скопје





**8. БРОЈ (БРОЕВИ) НА ОДОБРЕНИЈА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ФРАКСИПАРИН 2.850 I.E. анти-Ха/0,3 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц 11-1027/2 од 03.03.2021  
ФРАКСИПАРИН 3,800 I.E. анти-Ха/0,4 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц 11-1028/2 од 03.03.2021  
ФРАКСИПАРИН 5,700 I.E. анти-Ха/0,6 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц 11-1029/1 од 03.03.2021  
ФРАКСИПАРИН 7,600 I.E. анти-Ха/0,8 ml раствор за инјектирање во наполнет шприц 11-1026/3 од 03.03.2021

**9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули 2022

