

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ..... 2800 / 13.08.08

### 1. Име на лекарствения продукт

FRAXIPARINE FORTE 19 000 anti-Xa IU/ml solution for injection  
ФРАКСИПАРИН ФОРТЕ 19 000 anti-Xa IU/ml инжекционен разтвор

### 2. Качествен и количествен състав

Разтвор за инжектиране на надропарин калций (*nadroparin calcium*) в концентрация 19 000 anti-Xa IU Ph.Eur./ml в градуирани предварително напълнени спринцовки, както следва:

- 0,6 ml разтвор, еквивалентен на 11 400 anti-Xa IU
- 0,8 ml разтвор, еквивалентен на 15 200 anti-Xa IU
- 1,0 ml разтвор, еквивалентен на 19 000 anti-Xa IU.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор.

Бистър до слабо опалесциращ, безцветен до слабо оцветен разтвор.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на тромбоемболични заболявания.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Трябва да се обърне особено внимание на специфичните инструкции за дозиране за всяка отделна марка нискомолекулен хепарин, тъй като за изразяване на дозите се използват различни мерни единици (международни единици или mg). Поради тази причина надропарин не трябва да се заменя с други нискомолекулни хепарини по време на лечението. Освен това трябва да се използва продукт с подходяща концентрация на надропарин, тъй като концентрацията е от значение за режима на дозиране.

Градуираните спринцовки са предназначени за случаи, когато се налага определяне на дозата спрямо телесното тегло.

Надропарин не е предназначен за мускулно приложение.

По време на лечение с надропарин трябва да се проследява броят на тромбоцитите (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **Техника на подкожно инжектиране:**

Обичайното място за инжектиране е от дясната или от лявата страна на коремната стена. Като алтернатива може да се използва и бедрото. Преди инжектиране с предварително напълнените спринцовки не трябва да се изпуска въздушното мехурче, за да не се загуби част от разтвора. Иглата трябва да се забодне перпендикулярно в захваната кожна гънка, която се държи нежно, но здраво до края на инжектирането. Мястото на приложение на инжекцията не трябва да се разтрива.

#### **Популационни групи**

##### ▪ Възрастни пациенти

При лечение на тромбоемболичните заболявания трябва възможно най-рано да се започне перорална антикоагулантна терапия, освен ако това не е противопоказано.



Приложението на надропарин не трябва да се прекъсва, докато не се достигне желаната стойност на протромбиновото време/INR (международно стандартизирано съотношение).

Препоръчва се надропарин да се прилага подкожно веднъж дневно, обикновено за период от 10 дни. Дозата трябва да се определи спрямо телесното тегло по дадената по-долу таблица, която се базира на таргетна доза от 171 anti-Xa IU на kg телесно тегло.

Телесно тегло (kg)	Веднъж дневно, обикновено за 10 дни	
	Инжектирано количество (ml)	Anti-Xa IU
<50	0,4	7 600
50-59	0,5	9 500
60-69	0,6	11 400
70-79	0,7	13 300
80-89	0,8	15 200
≥90	0,9	17 100

▪ **Деца и юноши**

Не се препоръчва приложение на надропарин при деца и юноши, тъй като няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността на продукта, за да се определи дозирането му при пациенти на възраст под 18 години.

▪ **Пациенти в напреднала възраст**

При пациенти в напреднала възраст не се налага промяна на дозата, освен в случаите на нарушена бъбречна функция. (вж. Пациенти с нарушена бъбречна функция по-долу и точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

▪ **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

Не се налага намаляване на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 50$  ml/min).

Умереното и тежкото бъбречно увреждане са свързани с повишена експозиция на надропарин. При тези пациенти има повишен риск от тромбоемболия и кръвоизлив.

Ако лекарят прецени, че е уместно намаляване на дозата, имайки предвид индивидуалните рискови фактори за кръвоизлив и тромбоемболия при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min и  $< 50$  ml/min), дозата може да се намали с 25-33% (вж. точки 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2. Фармакокинетични свойства).

Надропарин е противопоказан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2. Фармакокинетични свойства).

▪ **Пациенти с нарушена чернодробна функция**

Не са провеждани изпитвания при пациенти с нарушена чернодробна функция.

#### 4.3. Противопоказания

Надропарин е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към надропарин или някое от помощните вещества на продукта
- Анамнестични данни за тромбоцитопения при употреба на надропарин (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)



- Активно кръвотечение или повишен риск от появата на кръвоизлив, поради нарушения в хемостатичните механизми (с изключение на дисеминирана интраваскуларна коагулация, която не е предизвикана от лечение с хепарин)
- Органични лезии, склонни към кървене (например активна пептична язва)
- Хеморагичен цереброваскуларен инцидент
- Остър инфекциозен ендокардит
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) при пациенти на лечение за тромбоемболични заболявания, нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без Q-зъбец.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### ▪ Тромбоцитопения

Поради възможност от развитие на предизвикана от хепарин тромбоцитопения, по време на курса на лечение с надропарин регулярно трябва да се проследява броят на тромбоцитите.

Наблюдавани са изолирани случаи на тромбоцитопения, която е протекла тежко при някои от пациентите. Те може да са свързани с артериална или венозна тромбоза. Такава диагноза трябва да се има предвид при следните случаи:

- тромбоцитопения
- всяко значително намаление на броя на тромбоцитите (с 30-50% от началното ниво)
- влошаване на съществуваща тромбоза по време на лечението
- тромбоза, развила се по време на лечението
- дисеминирана интраваскуларна коагулация

В тези случаи лечението с надропарин трябва да се прекъсне.

Вероятно тези ефекти имат имуно-алергичен характер и при случай на първо лечение се наблюдават главно между 5-ти и 21-ви ден на терапията, но могат да се появят и много по-рано при анамнеза за хепарин-свързана тромбоцитопения.

При анамнестични данни за тромбоцитопения, развила се при прилагане на хепарин (стандартен или нискомолекулен), за лечение с надропарин може да се мисли само, когато приложението на хепарин е наложително; в тези случаи трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и оценка на броя на тромбоцитите най-малко веднъж дневно. При поява на тромбоцитопения лечението трябва да се прекъсне незабавно.

При развитие на тромбоцитопения при лечение с хепарин (стандартен или нискомолекулен) трябва да се мисли за замяната му с антитромботично лекарство от друг клас. Ако такъв лекарствен продукт не е наличен, а приложението на хепарин е наложително, то може да се прецени замяна с друг нискомолекулен хепарин. В тези случаи трябва да се провежда мониторинг поне веднъж дневно и лечението да се прекъсне възможно най-скоро, тъй като са наблюдавани случаи на продължаваща и след замяната начална тромбоцитопения (вж. точка 4.3. Противопоказания).

*In vitro* тестовете за тромбоцитна агрегация са с ограничено значение при диагностициране на тромбоцитопения, предизвикана от хепарин.

Надропарин трябва да се прилага внимателно в следните случаи, тъй като при тях може да е повишен рискът от кървене:

- Чернодробна недостатъчност
- Тежка степен на артериална хипертония
- Анамнеза за пептична язва или други органични лезии, склонни към кървене
- Съдови нарушения на хориоидея и ретина
- По време на постоперативния период след операции на главния мозък, гръбначния мозък или очите



- **Пациенти с бъбречно увреждане**

Надропарин се екскретира главно през бъбреците, което води до повишена експозиция на надропарин при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2. *Фармакокинетични свойства - Бъбречно увреждане*). Пациенти с увредена бъбречна функция са с повишен риск за кървене и трябва да бъдат лекувани с внимание.

Решението дали е подходящо намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30-50 ml/min трябва да се основава на медицинската оценка на индивидуалния риск за кървене при пациента спрямо риска от тромбоемболия (вж. точка 4.2. *Дозировка и начин на приложение*).

- **Пациенти в напреднала възраст**

Препоръчително е да се изследва бъбречната функция преди започване на лечение (вж. точка 4.3. *Противопоказания*).

- **Хиперкалиемия**

Хепаринът може да потисне надбъбречната секреция на алдостерон, което би довело до хиперкалиемия и то главно при пациенти с повишени плазмени нива на калия или при рискови за покачване на плазмения калий пациенти (пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, както и пациенти, приемащи лекарства, които повишават калия – АСЕ инхибитори, НСПВС и др).

Рискът от развитие на хиперкалиемия се повишава в течение на терапията, но обикновено е обратим.

При рисковите пациенти трябва да се проследяват плазмените нива на калия.

- **Спинална/епидурална анестезия/спинална пункция и съпътстващи лекарства**

Рискът от спинални/епидурални хематоми се повишава при поставянето на епидурални катетри и при едновременното приложение на надропарин с други лекарства, които повлияват хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства, тромбоцитни антиагреганти или други антикоагуланти. Рискът се повишава и при травматични или често повтарящи се епидурални/спинални пункции.

Поради тази причина към едновременното провеждане на блокада на централната нервна система и антикоагулантна терапия трябва да се пристъпи след внимателна индивидуална оценка за ползите и рисковете при следните случаи:

- при пациенти, преминали курс на лечение с антикоагуланти, ползите от невроаксиална блокада трябва внимателно да се съпоставят с рисковете;
- при пациенти с насрочена планова операция с невроаксиална блокада ползите от антикоагулантната терапия трябва внимателно да се съпоставят с рисковете.

При пациенти с направена лумбална пункция или с приложена спинална или епидурална анестезия трябва да се изчака достатъчно дълъг период от време преди инжектиране на надропарин и вкарването/изкарването на спиналния/епидуралния катетър или на иглата.

Пациентите трябва често да се следят за появата на признаци и симптоми на неврологично нарушение и при установяване на такова трябва да се започне незабавно лечение.

- **Салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства и тромбоцитни антиагреганти**

При профилактиката и лечението на венозните тромбемболични заболявания и при предотвратяване на кръвосъсирване по време на хемодиализа не се препоръчва едновременното приложение на надропарин и аспирин, други салицилати, нестероидни



противовъзпалителни средства и тромбоцитни антиагреганти, тъй като това може да повиши риска от кървене. В случай, че такава комбинация е неизбежна, трябва да се провежда внимателно клинично и биологично мониториране.

В клинични изпитвания при лечение на нестабилна ангина и миокарден инфаркт без Q-зъбец надропарин е прилаган в комбинация с 325 mg аспирин дневно (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение).

#### ▪ Алергия към латекс

Защитната капачка на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена латексова гума, която може да причини алергични реакции при хора, чувствителни към латекс.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Надропарин трябва да се прилага внимателно при пациенти на лечение с перорални антикоагуланти, системни глюкокортикостероиди и декстриани. При започване на антикоагулантна терапия при пациенти на надропарин, лечението с надропарин трябва да продължи до стабилизиране на желаните стойности на протромбиновото време/ INR.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Фертилитет

Няма клинични проучвания за ефекта на надропарин върху фертилитета.

##### Бременност

Проучванията, проведени върху животни, не са показали тератогенен или фетотоксичен ефект. Въпреки това, клиничните данни за трансплацентарното преминаване при бременни жени са ограничени. Поради тази причина употребата на надропарин по време на бременност не се препоръчва, освен ако терапевтичната полза не превишава възможния риск.

##### Кърмене

Данните за екскрецията на надропарин в майчиното мляко са ограничени, поради което не се препоръчва употребата му по време на кърмене.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на надропарин върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органна класификация и абсолютна честота.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според честотата по следния начин: много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ , редки  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ , много редки  $< 1/10\ 000$ .

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хеморагични прояви от различни места, по-често при пациенти с други рискови фактори (вж. точки 4.3. Противопоказания и 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).



**Редки:** Тромбоцитопения, която понякога може да е тромбогенна (*вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*), тромбоцитоза.

**Много редки:** Еозинофилия, която е обратима след прекъсване на лечението.

#### **Нарушения на имунната система**

**Много редки:** Реакции на свръхчувствителност (включително ангиоедем и кожни реакции), анафилактична реакция.

#### **Нарушения на метаболизма и храненето**

**Много редки:** Обратима хиперкалиемия, свързана с подтискането на алдостерона от хепарин, главно при рискови пациенти (*вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

#### **Хепато-билиарни нарушения**

**Чести:** Повишение на трансаминазите, което обикновено е преходно.

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

**Много редки:** Приапизъм.

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

**Много чести:** Малки хематоми на мястото на инжектиране.

В някои случаи се наблюдава появата на твърди възелчета, които не са кисти, изпълнени с хепарин, и изчезват след няколко дни.

**Чести:** Реакция на мястото на инжектиране.

**Редки:** Калциноза на мястото на инжектиране.

Калцинозата е по-честа при пациенти с нарушения в калциево-фосфорната обмяна, каквито се наблюдават понякога при хронична бъбречна недостатъчност.

**Много редки:** Кожна некроза, обикновено на мястото на приложение.

Може да се предхожда от пурпура или инфилтрирани или болезнени еритематозни плаки с или без симптоми от общ характер. При тези случаи лечението трябва да се спре незабавно.

### **4.9. Предозиране**

#### **Симптоми и признаци**

Хеморагията е основната клинична проява при подкожно или интравенозно предозиране на надропарин. Трябва да се определят броят на тромбоцитите и другите показатели на кръвосъсирването. Слабото кървене рядко изисква прилагането на специфична терапия и намаляването или забавянето на следващата доза надропарин обикновено е достатъчно.

#### **Лечение**

Към приложение на протамин сулфат се пристъпва само при по-сериозни случаи. Той неутрализира антикоагулантния ефект на надропарин почти изцяло, като остава само част от анти-Ха активността.

0,6 ml протамин сулфат неутрализират 950 IU анти-Ха надропарин. Необходимата



доза протамин зависи от времето, изминало от приложението на хепарина и може да се намали съобразно него.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС код: B01AB06

Фармакотерапевтична група: антитромботично средство от групата на хепарина.

#### **Механизъм на действие**

Надропарин е нискомолекулен хепарин, произведен чрез деполимеризация на стандартния хепарин. Той е глюкозаминогликан със средно молекулно тегло приблизително 4300 далтона.

Надропарин проявява висок афинитет за свързване с плазмения протеин антитромбин III (АТIII). Това свързване води до засилено инхибиране на фактор Ха, което спомага за високия антитромботичен потенциал на надропарин.

Други механизми, които допринасят за антитромботичната активност на надропарин включват стимулиране на инхибитор на тъканен фактор TFP1, инхибиране на фибринолизата чрез директно освобождаване на тъканен плазминогенен активатор от ендотелните клетки и модифициране на параметрите на съсирването (намаляване на вискозитета на кръвта и повишаване на пропускливостта на мембраната на тромбоцитите и гранулоцитите).

#### **Фармакодинамични ефекти**

Надропарин се характеризира с по-висока анти-Ха активност отколкото с анти-IIa. Той проявява както незабавна, така и продължителна антитромботична активност.

В сравнение с нефракционирани хепарини, надропарин проявява по-слаб ефект върху тромботичната функция и агрегация и незначителен ефект по отношение на първичните хемостазни механизми.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на надропарин са определени въз основа на биологичната му активност, т.е. чрез измерване на активността спрямо фактор Ха.

#### **Абсорбция**

След подкожно инжектиране пиковата анти-Ха активност ( $C_{max}$ ) се достига след приблизително 3 до 5 часа ( $T_{max}$ ).

Бионаличността е почти пълна (около 88 %).

След интравенозно инжектиране пиковите стойности на анти-Ха се достигат след по-малко от 10 минути, а елиминационният полуживот е около 2 часа.

#### **Елиминиране**

Елиминационният полуживот след подкожно инжектиране е приблизително 3,5 часа. Въпреки това, анти-Ха активност може да се регистрира и след 18-ия час след инжектиране на 1 900 анти-Ха IU.

#### **Специфични групи пациенти**

##### **▪ Пациенти в напреднала възраст**

Функционалният капацитет на бъбреците постепенно намалява с възрастта, което намалява степента на елиминиране при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства: Пациенти с нарушена бъбречна функция по-долу).

Възможността за нарушение на бъбречната функция в тази възраст трябва да се вземе под внимание и според нея да се определи дозата (вж. точки 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



#### ▪ Пациенти с нарушена бъбречна функция

В клинично проучване, изучаващо фармакокинетиката на надропарин, приложен интравенозно при пациенти с различно по степен увреждане на бъбречната функция, е установена връзка между клирънсите на надропарин и креатинин. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 36-43 ml/min) средните AUC и елиминационен полуживот са се повишили с 52% и съответно 39% в сравнение със здрави доброволци. При тези пациенти средният плазмен клирънс на надропарин е намалял с 63% от нормалното. В проучването са наблюдавани индивидуални различия в широки граници. При пациенти с тежко увреждане на бъбречна функция (креатининов клирънс 10-20 ml/min) средните AUC и елиминационен полуживот са се повишили с 95% и съответно 112% в сравнение със здрави доброволци. Плазменият клирънс при пациенти с тежко бъбречно увреждане се е понижил до 50% от този, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 3-6 ml/min) на хемодиализа, средните AUC и елиминационен полуживот са се повишили с 62% и съответно 65% в сравнение със здрави доброволци. Плазменият клирънс при пациенти с тежко бъбречно увреждане на хемодиализа се е понижил до 67% в сравнение с този, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция (*вж. точки 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не разкриват специфичен риск за хората на базата на конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност, хроничната токсичност, генотоксичността, мутагенния потенциал и репродуктивната токсичност.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

Разтвор на калциев хидроксид или разредена хлороводородна киселина  
Вода за инжекции.

### 6.2. Несъвместимости

Да не се смесва с други продукти.

### 6.3. Срок на годност

3 години.

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да не се замразява. Да не се държи в хладилник, тъй като инжекциите със студен разтвор може да са болезнени. Да се съхранява при температура под 30°C.

### 6.5. Данни за опаковката

Всяка опаковка съдържа 10 градуирани, предварително напълнени спринцовки с осигурителна система против убождане.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

*Вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.*

Надропарин инжекционен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба за частички или промяна на цвета. При наличие на промяна във външния вид, разтворът





трябва да се изхвърли.

Спринцовките са предназначени само за еднократна употреба и неизползваната част от разтвора от всяка спринцовка трябва да се изхвърли. Разтворите не трябва да се смесват с други продукти или да се преразпределят.

След приложение, защитният цилиндър трябва да се плъзне над използваната игла, за да може иглата да се защити напълно.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road, Greenford,  
Middlesex, UB6 0NN  
Великобритания

**8. Номер(а) на разрешението за употреба**

№ 20010152

**9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

Дата на първо разрешаване за употреба - 19.01.2001 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба - 18.04.2006 г.

**10. Дата на актуализиране на текста**

08/2008

