

**Кратка характеристика на продукта****1. Наименование на лекарствения продукт****Clexane 300mg/ 3ml solution for injection****Клексан 300mg/ 3ml инжекционен разтвор****2. Качествен и количествен състав**

Активно вещество: Един флакон съдържа 300 mg еноксапарин натрий ( enoxaparin sodium)

Помощни вещества : виж т. 6.1

**3. Лекарствена форма**

Стерилен апиригенен инжекционен разтвор

**4. Клинични данни****4.1 Терапевтични показания**

- Профилактика на тромбоемболична болест на вените, по-специално случаите, които биха могли да бъдат свързани с ортопедична или обща хирургия.
- Профилактика на венозна тромбоемболия при консервативно лекувани пациенти на постелен режим заради остро заболяване, включително сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания.
- Лечение на дълбоки венозни тромбози с или без белодробна емболия.
- Предотвратяване образуването на тромби при екстракорпорално кръвообращение по време на хемодиализа.
- Лечение на нестабилна ангина пекторис и миокарден инфаркт без Q-зъбец, в комбинация с аспирин.
- Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST –сегмента ( STEMI) включително пациенти, които се лекуват консервативно или с последваща перкутанна коронарна интервенция( PCI).

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

Общи положения

**– Профилактика на венозни тромбози при хирургични пациенти**

При пациенти с умерен риск от тромбоемболия (напр. коремна  
препоръчителната доза на enoxaparin sodium е 20 mg или 40 mg веднъж дневно,

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ ..... 4428	..... 12.03.09
Одобрено: ..... 01/25.02.2009	



приложени подкожно. В общата хирургия, първата инжекция трябва да се направи 2 часа преди хирургичната процедура.

При пациенти с висок риск от тромбоемболия (напр. ортопедична хирургия), препоръчителната подкожна доза на епохарарин sodium, е 40 mg веднъж дневно, като се започне 12 часа преди операцията или 30 mg два пъти дневно, като се започне 12 до 24 часа след операцията.

Лечение с епохарарин sodium обикновено се назначава за период средно от 7 до 10 дни. При някои пациенти може да е подходяща по-голяма продължителност на лечението и епохарарин sodium трябва да се продължи, докато е налице риск от венозна тромбоемболия или докато пациентът стане амбулаторен.

Доказано е, че продължаването на лечението с 40 mg веднъж дневно в продължение на 3 седмици след първоначалната терапия е от полза в ортопедичната хирургия.

За специални препоръки за интервалите на дозиране при спинална/епидурална анестезия и процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация: вж. раздел „Предупреждения“.

**.- Профилактика на венозна тромбоемболия при консервативно лекувани пациенти**

Препоръчителната доза на епохарарин sodium е 40 mg веднъж дневно подкожно. Лечението с епохарарин sodium се назначава за минимум 6 дни и се продължава до пълно възстановяване подвижността на пациента, за период от максимум 14 дни.

**.- Лечение на дълбоки венозни тромбози с или без белодробна емболия**

Епохарарин sodium може да се прилага подкожно или под формата на еднократна инжекция в доза 1,5 mg/kg или инжектиране два пъти дневно в доза 1 mg/kg. При пациенти с усложнени тромбоемболични нарушения, се препоръчва инжектирането на доза от 1 mg/kg два пъти дневно.

Лечението с епохарарин sodium обикновено се назначава за среден период от 10 дни. Когато е подходящо трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия и лечението с епохарарин sodium да се продължи до постигане на терапевтичен антикоагулантен ефект. (International Normalization ratio (INR) 2 до 3).

**.- Профилактика на екстракорпорално тромбообразуване при хемодиализа**

Препоръчителната доза е 1 mg/kg епохарарин sodium.

При пациенти с висок риск от кръвоизлив, дозата трябва да се намали до 0,5 mg/kg за двоен съдов достъп или 0,75 mg/kg за единичен съдов достъп.



По време на хемодиализа епохарагин sodium трябва да се инжектира в артериалната линия на кръга в началото на диализната процедура. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за процедура от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното процедура, може да се направи допълнителна доза от 0,5 до 1 mg/kg.

**- Лечение на нестабилна стенокардия и поп-Q миокарден инфаркт**

Препоръчителната доза на епохарагин sodium е 1 mg/kg на всеки 12 часа посредством подкожно инжектиране, приложена съвместно с аспирин перорално (100 до 325 mg веднъж дневно).

При тези пациенти трябва да се назначи лечение с епохарагин sodium в продължение на минимум 2 дни и да се продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечението е 2 до 8 дни.

**- Лечение на остър миокарден инфаркт с ST-сегмент елевация:**

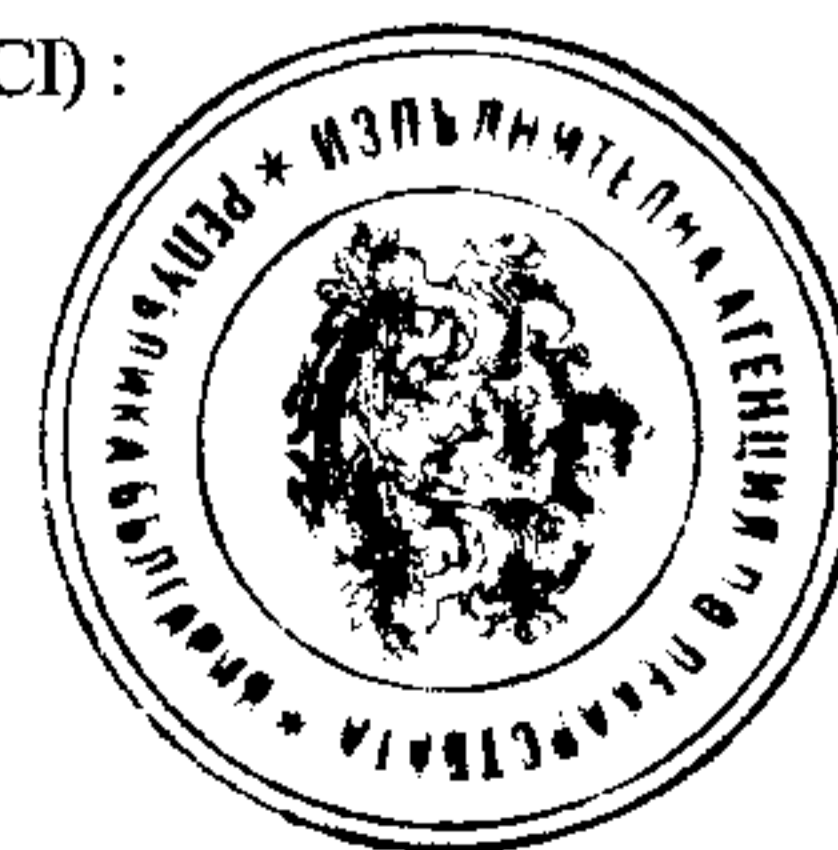
Препоръчителната доза на епохарагин sodium е еднократен интравенозен болус от 30 mg плюс подкожна доза от 1 mg/kg, последвани от 1 mg/kg прилаган подкожно на всеки 12 часа (максимално 100 mg само за първите две дози, последвани от 1 mg/kg за останалия период на дозиране). За дозирането при пациенти на възраст  $\geq 75$  години, вж. раздел 3.3 „Лица в напреднала възраст“.

При съвместно прилагане с тромболитичен агент (фибрин-специфичен или фибрин-неспецифичен), епохарагин sodium трябва да се инжектира между 15 минути преди и 30 минути след началото на фибринолитичната терапия. Всички пациенти трябва да получат ацетилсалицилова киселина (ASA) веднага щом бъде открито, че имат остър миокарден инфаркт с ST-елевация и трябва да получават поддържащо лечение (75 до 325 mg веднъж дневно), освен ако не са налице противопоказания.

Препоръчителната продължителност на лечението с епохарагин sodium е 8 дни или до изписване от болницата, в зависимост от това кое събитие настъпи първо.

При пациенти лекувани посредством Перкутанна коронарна интервенция (PCI) :

Ако последното приложение на епохарагин sodium е било преди по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не се налага допълнително дозиране. Ако последното подкожно приложение е било преди повече от



8 часа преди раздуването на балона, трябва да се направи интравенозен болус от 0,3 mg/kg епохаргин sodium.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини.

Голямо активно кървене и състояния свързани с висок риск от неовладяем кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт.

#### 4.4 Специални противопоказания и предупреждения при употреба

- **Приложение в педиатрията**

Безопасността и ефективността на епохаргин sodium при деца не са изследвани.

- **Лица в напреднала възраст**

По време на лечение на остър миокарден инфаркт с ST-елевация при пациенти в напреднала възраст  $\geq 75$  години, не прилагайте първоначален интравенозен болус. Започнете дозирането с 0,75 mg/kg подкожно на всеки 12 часа (максимум 75 mg само за първите две дози, последвани от дози по 0,75 mg/kg за останалия период на дозиране).

При други показания, не е необходимо намаляване на дозата при лица в напреднала възраст, освен ако не е налице нарушена бъбречна функция (вж. „Предпазни мерки: Кръвоизливи при лица в напреднала възраст“, „Фармакокинетика: Лица в напреднала възраст и дозировка и начин на приложение: Бъбречни нарушения“).

- **Бъбречни нарушения**

(Вж. „Предпазни мерки: Бъбречни нарушения и фармакокинетика: Предпазни мерки: Бъбречни нарушения“ и „Фармакокинетика: Бъбречни нарушения“).

- **Тежки бъбречни нарушения**

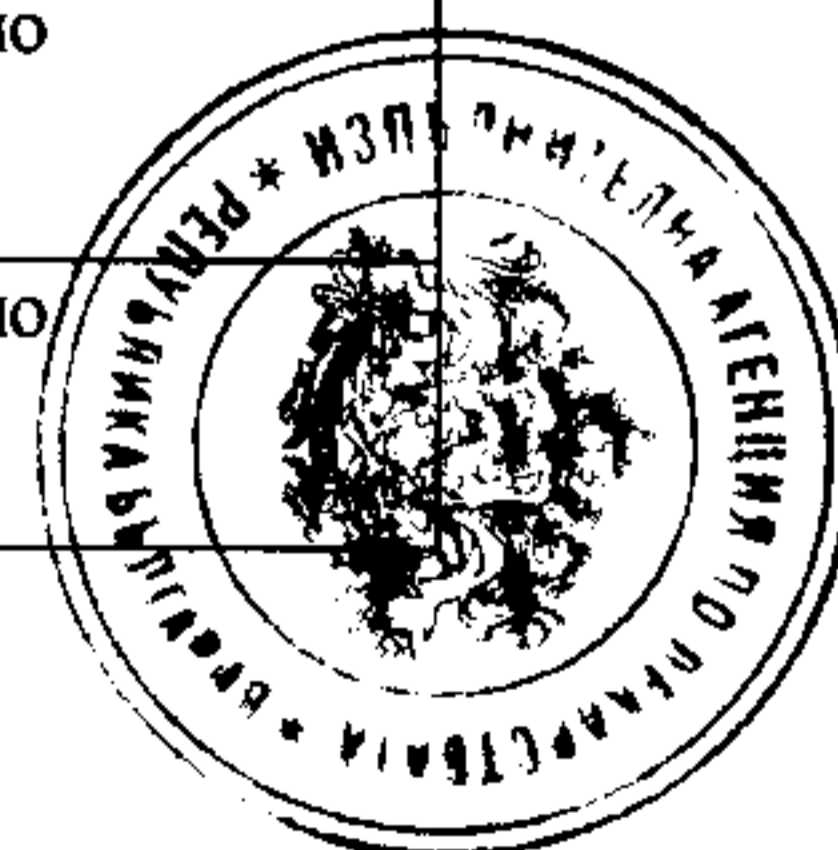
При пациенти с тежки бъбречни нарушения е необходима корекция на дозата

(креатининов клирънс  $< 30$  ml/min), според следните таблици, тъй като

експозицията на епохаргин sodium се увеличава значително при тази популация.

За постигане на терапевтичен дозов диапазон, се препоръчват следните корекции на дозите:

Стандартно дозиране	Тежко бъбречно нарушение
1 mg/kg подкожно два пъти дневно	1 mg/kg подкожно веднъж дневно
1,5 mg/kg подкожно веднъж дневно	1 mg/kg подкожно веднъж дневно



30mg еднократен интравенозен болус плюс подкожна доза от 1 mg/kg SC последвана от 1 mg/kg подкожно два пъти дневно	30mg еднократен интравенозен болус плюс подкожна доза от 1 mg/kg последвана от 1 mg/kg подкожно веднъж дневно
Пациенти в напреднала възраст $\geq 75$ години (само при показания миокарден инфаркт с ST-елевация)	
0,75 mg/kg подкожно два пъти дневно без първоначален болус	1 mg/kg подкожно един път дневно без първоначален болус

Следните корекции на дозата се препоръчват за постигане на профилактични дозови диапазони:

40 mg веднъж дневно и 20 mg веднъж дневно:

Стандартно дозиране	Тежко бъбречно нарушение
40 mg подкожно веднъж дневно	20 mg подкожно веднъж дневно
20 mg подкожно веднъж дневно	20 mg подкожно веднъж дневно

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанията при хемодиализа.

#### - Умерено и леко бъбречно нарушение

Въпреки, че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно нарушение, добре е да се извършва внимателно клинично проследяване.

- **Чернодробни нарушения**

При отсъствието на клинични проучвания, трябва да се подхожда предпазливо при чернодробно увредени пациенти.

- **Начин на приложение**

#### Подкожно инжектиране:

Елохарагин sodium се прилага чрез подкожно инжектиране за профилактика на венозна тромбоемболична болест, лечение на дълбоки венозни тромбози, лечение на нестабилна стенокардия и non-Q миокарден инфаркт и лечение на остър миокарден инфаркт с ST-елевация.

#### Интравенозно болусно инжектиране:

При остър миокарден инфаркт с ST-елевация, лечението трябва да се



започне с еднократно болусно инжектиране, последвано незабавно от подкожна инжекция.

#### **Инжектиране в артериалната линия:**

Приложението се извършва през артериалната линия на диализния кръг за профилактика образуването на тромби в екстракорпоралната циркулация по време на хемодиализа.

Не трябва да се прилага интрамускулно. Фабрично заредената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

При използване на флакони за многократно дозиране, с цел сигурност, че е изтеглено подходящото количество от лекарствения продукт, се препоръчва използването на туберкулинови спринцовки.

#### **Техника на подкожно инжектиране.**

За предпочитане е инжектирането да се извършва при пациент в легнало положение. Епохарарин sodium се прилага чрез дълбоко подкожно инжектиране. Не изгонвайте въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на лекарствения продукт при използване на фабрично заредените спринцовки от 20 и 40 mg. Приложението трябва да се извършва чрез последователна смяна между лявата и дясната антеролатерални или постеролатерални коремни стени.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка внимателно, прихваната между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение не разтривайте мястото на инжектиране.

#### **Техника на интравенозно (болусно) инжектиране (само при миокарден инфаркт с ST-елевация):**

За интравенозно инжектиране трябва да се използва флакон за многократно дозиране. Епохарарин sodium трябва да се прилага през интравенозна система. Той не трябва да се смесва или прилага съвместно с други лекарства. За да се избегне евентуалното смесване на епохарарин sodium с други лекарствени продукти, избраният венозен достъп трябва да се промие с достатъчно количество водно-солеви или декстрозен разтвор преди и след болусното прилагане на епохарарин sodium с оглед да се почисти инжекционния порт. Епохарарин sodium може да се прилага безопасно с физиологичен разтвор (0,9%) или 5% разтвор на декстроза във вода.



## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

### Общи

Нискомолекулните хепарини не трябва да се използват на принципа на взаимозаменяемостта, тъй като се различават по процеса на производство, молекулните тегла, специфичните анти-Ха активности, единиците и дозировката. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответните биологични активности (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

### Спинална/епидурална анестезия

Както и при други антикоагуланти, налице са съобщения за случаи на невроаксиални хематоми при съвместно прилагане на епохарарин sodium и спинална/епидурална анестезия, които са довели до дългосрочна или трайна парализа. Тези явления са редки при схеми на дозиране на епохарарин sodium 40 mg веднъж дневно или по-ниски. Рискът е по-висок при по-високи дози на епохарарин sodium, използването на постоперативни постоянни катетри или съвместното приложение на допълнителни лекарства, повлияващи хемостазата като НСПВС (вж. „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“). Рискът видимо е повишен при травматично или многократно невроаксиално пунктиране.

**За намаляване на потенциалния риск от кървене свързано с едновременното прилагане на епохарарин sodium и епидурална или спинална анестезия/аналгезия, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. раздел „Фармакокинетика“).** Поставянето и отстраняването на катетъра е най-добре да се извършва, когато антикоагулантния ефект на епохарарин е нисък.

**Поставянето или отстраняването на катетъра** трябва да се отложи с 10 – 12 часа след прилагането на епохарарин sodium в профилактични дози за ДВТ, докато пациентите получаващи по-високи дози епохарарин sodium (1 mg/kg два пъти дневно или 1.5 mg/kg веднъж дневно), ще се нуждаят от по-продължително отлагане (24 часа). Следващата доза епохарарин sodium не трябва да се прави по-рано от 2 часа след отстраняване на катетъра.

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случаи на епидурална/спинална анестезия, трябва да се упражнява изключителна бдителност и често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба по срединната линия, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите



бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение включително декомпресия на гръбначния мозък.

### **Хепарин-индуцирана тромбоцитопения**

Епохарарин sodium трябва да се прилага изключително предпазливо при пациенти с анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения с или без тромбоза.

Рискът от хепарин-индуцирана тромбоцитопения може да персистира в продължение на няколко години. Ако се подозират данни за хепарин-индуцирана тромбоцитопения, *in vitro* тромбоцитния агрегационен тест е с ограничена предсказваща стойност. Решението да се използва епохарарин sodium в подобни случаи трябва да се взема само след консултация със специалист в тази област.

### **Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация**

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия или остър миокарден инфаркт ST-елевация, строго се придържайте към препоръчителните интервали между дозите Clexane Injection. Важно е да се постигне хемостаза в пункционното място след PCI. В случай, че се използва хемостатично приспособление, маншетът може да се отстрани незабавно. Ако се използва метод на притискане с ръка, маншетът трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна / подкожна инжекция с епохарарин sodium. Ако е необходимо лечението с епохарарин sodium да се продължи, следващата доза трябва да се насрочи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняването на маншета. Мястото на процедурата трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

### **Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи**

Приложението на Clexane Injection за тромбопрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване сред бременни жени с механични сърдечни клапи получаващи епохарарин (1 mg/kg два пъти дневно) с цел снижаване на риска от тромбоемболия, 2 от 8 жени образуваха съсиреци довели до блокиране на клапа, което доведе до смърт на майката и плода. Има отделни съобщения, след излизането на продукта на пазара, за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи, по време на прилагането на епохарарин за тромбопрофилактика. Бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механични





протеза, могат да имат повишен риск от тромбоемболия (вж. „Предпазни мерки: Механично протезирани сърдечни клапи“).

### **Лабораторни изследвания**

В дозите прилагани за профилактика на венозна тромбоемболия, епохарарин sodium не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни изследвания, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите. При по-високи дози е възможно да се получи увеличаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и АСТ (активирано време на съсирване). Увеличенията на aPTT и АСТ не са линейно свързани с увеличаване антитромботичната активност на епохарарин sodium и поради това са неподходящи и ненадеждни за целите на оценяването на активността на епохарарин sodium.

### **ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ**

Да не се прилага интрамускулно.

### **Кръвоизливи**

Както и при други антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места (вж. раздел „Нежелани лекарствени реакции“).

Ако възникне кръвоизлив, трябва да се издири източникът на кървене и да се започне подходящо лечение.

Епохарарин sodium, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва предпазливо в условия на повишена вероятност от кървене, като например: нарушена хемостаза, данни за пептична язва, скорошен исхемичен инсулт, неовладяна тежка артериална хипертония, диабетна ретинопатия, скорошна неврохирургична или офталмологична операция, съвместна употреба на лекарства, повлияващи хемостазата (вж. „Взаимодействия“).

### **Механични протези на сърдечните клапи**

Приложението на Clexane Injection не е достатъчно проучено за нуждите на тромبوпрофилактиката на пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи епохарарин за тромبوпрофилактика.

Всяващи неяснота фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчна клинична информация, не позволяват оценяването на тези случаи. Някои от тези инциденти са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.



жени с протезирани сърдечни клапи вероятно са изложени на по-висок риск от тромбоемболизъм (вж. „Предупреждения”: Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи).

#### **Кръвоизливи при лица в напреднала възраст**

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кръвенето при лица в напреднала възраст с дози в профилактичния диапазон. Пациентите в напреднала възраст (особено пациенти на 80 и повече години) могат да са изложени на повишен риск от кръвене в терапевтичните диапазони на дозиране. Препоръчва се внимателно клинично проследяване (вж. „Дозировка и начин на приложение”: Лица в напреднала възраст и фармакокинетика: Лица в напреднала възраст).

#### **Бъбречни нарушения**

При пациенти с бъбречни нарушения е налице увеличаване на експозицията на епохарарин sodium, което повишава риска от кръвене. Тъй като експозицията на епохарарин sodium е значително повишена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), в терапевтичните и профилактичните дозови интервали се препоръчва корекция на дозата. Въпреки че няма препоръки за корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно нарушение, добре е внимателно да се проследяват клинично (вж. „Дозировка и начин на приложение: Бъбречни нарушения и фармакокинетика: Бъбречни нарушения”).

#### **Ниско телесно тегло**

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване експозицията на епохарарин sodium при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кръвене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (Вж. „Фармакокинетика: Тегло”).

#### **Проследяване броя на тромбоцитите**

Риск от антитяло-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини. Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с епохарарин sodium . Поради това се препоръчва да се изследва броя на тромбоцитите преди започването на терапията с епохарарин sodium, след което редовно в хода на лечението. На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо снижение в броя на тромбоцитите (30 до 50 % от първоначалната стойност), лечението с епохарарин sodium трябва незабавно да се прекрати и пациентите преминават на друго лечение.



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

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да бъдат спрени преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Тези лекарствени продукти включват лекарства като:

- Парентерално прилагане на салицилати, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства, включително кеторолак,
- Декстран 40, тиклопидин и клопидогрел,
- Системни глюкокортикоиди,
- Тромболитици и антикоагуланти.
- Други антитромбоцитни агенти, включително гликопротеин IIb/IIIa антагонисти.

Ако има показания за комбиниране, еноксапарин натрий трябва да се прилага под внимателно клинично и лабораторно наблюдение.

#### 4.6 Употреба при бременност и кърмене

##### БРЕМЕННОСТ

Изследванията върху животни не дадоха данни за фетотоксичност или тератогенност.

При хора няма доказателства еноксапарин натрий да преминава плацентарната бариера по време на втория триместър от бременността. Няма информация за първия и третия триместър.

Тъй като не са провеждани адекватни и добре контролирани изследвания върху бременни жени и понеже изследванията върху животни не винаги са показателни за човешката реакция, лекарството трябва да се използва по време на бременност единствено ако лекарят отчита категорична нужда.

Като предпазна мярка употребата по време на бременност не се препоръчва.

( Виж също Предупреждения: Бременни жени с механични протези на сърдечни клапи и Предпазни мерки: Механични протези на сърдечните клапи).

##### КЪРМЕНЕ

При кърмещи плъхове, концентрацията на <sup>35</sup>S-еноксапарин натрий или белязаните му метаболити в млякото е много ниска.

Не е известно дали в човешката кърма се екскретира непроменен еноксапарин натрий. Няма вероятност да е възможна перорална абсорбция на еноксапарин натрий. Като предпазна мярка обаче, кърмачките получаващи еноксапарин натрий трябва да бъдат съветвани да



избягват кърменето.

#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Приети за евентуално или вероятно свързани с еноксапарин нежелани лекарствени реакции са изредени по-долу, като са използвани следните честоти : много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); не чести ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$ ;  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ).

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции:

##### **Кръвоизлив**

Както и при други антикоагуланти, може да възникне кървене при наличието на свързани рискови фактори като: органични лезии склонни към кървене, инвазивни процедури или прилагане на лекарства повлияващи хемостазата (вж. раздели „Предпазни мерки” и „Взаимодействия”).

Налице са съобщения за тежко кървене, в това число ретроперитонеален и интракраниален кръвоизлив. Някои от тези случаи са били със смъртен изход.

Налице са съобщения за невроаксиални хематоми при едновременно прилагане на епохарарин sodium и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция. Тези явления са довели до различни степени на неврологични увреждания, включително дългосрочна или трайна парализа (вж. раздел „Предупреждения”).

##### **Тромбоцитопения**

Съобщава се за лека, преходна, безсимптомна тромбоцитопения през първите дни от лечението. Налице са съобщения за редки случаи на имуно-алергична тромбоцитопения с тромбоза. В някои случаи тромбозата бива усложнена от органични инфаркти или исхемия на крайниците (вж. раздел „Предпазни мерки: Проследяване броя на тромбоцитите”).

##### **Локални реакции**

След подкожно инжектиране на епохарарин sodium могат да последват болка, хематом и леко локално възпаление. Рядко в мястото на инжектиране се наблюдават твърди възпалителни възли, които не са кистични капсулации на епохарарин sodium. Те изчезват след няколко дни и не трябва да са повод за прекратяване на терапията. Съобщава се за изключително редки случаи на кожни некрози, обикновено наблюдавани на мястото на инжектиране на хепарин и нискомолекулни хепарини. Тези явления обикновено се предшества от пурпура или еритематозни плаки, които са инфилтрирани и болезнени.

Лечението с епохарарин sodium трябва да се прекрати.



## Други

Макар и рядко, могат да възникнат кожни (булозни ерупции) или системни алергични реакции, включително анафилактични / анафилактоидни реакции. В някои случаи може да се наложи прекратяване на лечението.

Съобщава се за много редки случаи на свръхчувствителност изразяваща се в кожен васкулит. Съобщава се за безсимптомни и обратими увеличения в броя на тромбоцитите и нивата на чернодробните ензими.

Съобщава се за случаи на хиперкалиемия с хепарин и нискомолекулни хепарини

## 4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

### Симптоми и тежест

Случайното предозирание с епохарарин sodium след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения.

След перорален прием дори на огромни дози, няма вероятност епохарарин sodium да бъде абсорбиран.

### Антидоти и лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на protamine. Дозата на protamine зависи от дозата на инжектирания епохарарин sodium, 1 mg protamine неутрализира антикоагулантния ефект на 1 mg of епохарарин sodium, ако епохарарин sodium е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg protamine за всеки 1 mg of епохарарин sodium може да се приложи, ако епохарарин sodium е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на protamine, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на епохарарин sodium може да не се наложи прилагането на protamine. Дори и при високи дози protamine обаче, анти-Ха активността на епохарарин sodium никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%). (Вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

## 5 Фармакологични данни

Фармакологичен клас: Антитромботични лекарства. Хепаринова група.

АТС код: B01 A B05 (Антитромботични лекарства; Хепаринова група)

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакодинамика

Епохарарин sodium е нискомолекулен хепарин със средно молекулно тегло приблизително



4500 далтона. Лекарственото вещество е натриева сол. Разпределението на молекулното тегло е:

<2000 далтона	≤20%
2000 до 8000 далтона	≥68%
>8000 далтона	≤18%

Епохарагин sodium се произвежда чрез алкална деполимеризация на хепарин бензил естер получен от свинска чревна лигавица. Структурата му се характеризира с 2-О-сулфо-4-енепиранозуронова киселинна група в нередуциращия край и 2-N,6-О-дисулфо-D-глюкозамин в редуциращия край на веригата. Около 20% (в границите между 15% и 25%) от структурата на епохарагин съдържа 1,6 анхидро-производно в редуциращия край на полизахаридната верига.

В *in vitro* пречистена система, епохарагин sodium притежава висока анти-Ха активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-Па или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg).

Фармакодинамичните показатели, изследвани при здрави доброволци при концентрация на епохарагин в диапазона 100-200 mg/ml, са сравними.

### **Клинична ефективност**

#### **Лечение на нестабилна стенокардия и non-Q миокарден инфаркт**

В хода на обширно мултицентрово проучване, 3171 пациенти включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или non-Q миокарден инфаркт са рандомизирани да получават заедно с аспирин (100 до 325 mg веднъж дневно), или подкожно епохарагин sodium 1 mg/kg на всеки 12 часа, или интравенозно нефракциониран хепарин адаптиран съобразно aPTT. Пациентите са лекувани в болница в продължение на минимум 2 дни и максимум 8 дни до клинично стабилизиране, ревакуларизационни процедури, или изписване от болницата. Пациентите са проследени в продължение на до 30 дни. Епохарагин sodium в сравнение с хепарин значимо снижи честотата на повторна стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, със снижение на относителния риск от 16,2% на 14ия ден, което се запази в хода на 30-дневния период. Нещо повече, по-малко пациенти в групата на епохарагин sodium претърпяха ревакуларизация по метода на перкутанната транслуменна коронарна ангиопластика (PTCA) или байпас на коронарните артерии (CABG) (15,8% снижение на относителния риск на 30ия ден).

#### **Лечение на остър миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI).**

В хода на обширно мултицентрово проучване, 20479 пациенти с STEMI подходящи да получават фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават или епохарагин sodium като еднократен 30-mg интравенозен болус плюс доза от 1 mg/kg подкожно последвани от подкожно инжектиране на 1,0 mg/kg на всеки 12 часа, или интравенозен нефракционен



хепарин, адаптиран съобразно aPTT в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с аспирин в продължение на минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на епохарагин са коригирана при пациентите с тежки бъбречни увреждания и при лицата в напреднала възраст от поне 75 години. Подкожните инжекции с епохарагин се правени до изписване от болницата или максимално в продължение на 8 дни (според това кое събитие настъпваше първо).

4716 пациенти претърпяха перкутанна коронарна интервенция, получавайки антитромботично лечение със сляпо приложеното изследвано лекарство. Ето защо, при пациентите на епохарагин, перкутанната коронарна интервенция трябваше да се извърши с епохарагин (без смяна), прилагайки схемата установена по време на предходните проучвания, т.е. без допълнително дозиране, ако последното подкожно приложение е било преди по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, интравенозен болус от 0,3 mg/kg епохарагин, ако последното подкожно приложение е било повече от 8 часа преди раздуването на балона.

Епохарагин sodium в сравнение с нефракциониран хепарин значимо снижи честотата на съчетания изход смърт по каквато и да било причина или миокарден реинфаркт през първите 30 дни след рандомизацията [9,9% в групата на епохарагин, спрямо 12,0% в групата на нефракциониран хепарин] със 17% снижение на относителния риск ( $P < 0,001$ ).

Лечебните преимущества на епохарагин, очевидни при голям брой ефективни крайни резултати се проявиха след 48 часа, в което време имахме налице 35% снижение на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ( $P < 0,001$ ).

Преимущества на епохарагин по отношение на първичния резултат са в синхрон сред ключовите подгрупи включващи възраст, пол, локализация на инфаркта, данни за диабет, данни за предходен миокарден инфаркт, тип на приложения фибринолитик и времето до лечение с изследваното лекарство.

Отбелязано е значимо преимущество на епохарагин в сравнение с нефракциониран хепарин при пациентите претърпели перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (23% снижение на относителния риск), или лекувани консервативно (15% снижение на относителния риск,  $P = 0,27$  за взаимодействие).

Честотата на 30-дневния съчетан резултат смърт, миокарден реинфаркт или ИСН (критерий за нето клинична полза) е значимо по-ниска ( $p < 0,0001$ ) в групата на епохарагин (10,1%) в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява 17% снижение на относителния риск в полза на лечението с Clehane.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Общи характеристики

Фармакокинетичните характеристики на епохарагин sodium са изследвани предимно в отношение на времевата крива на плазмената анти-Ха активност, а също и на анти-



активността, в препоръчаните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение.

Количественото определяне на анти-Ха и анти-Па фармакокинетичните активности е проведено съобразно одобрени амидолитични методи със специфични субстрати и стандартен епохарарин калибриран по отношение международните стандарти за нискомолекулни хепарини (NIBSC).

#### **Бионаличност и абсорбция**

Абсолютната бионаличност на епохарарин sodium след подкожно инжектиране въз основа на анти-Ха активността е близо 100%. Инжекционният обем и концентрацията на дозата в диапазона 100-200 mg/ml не повлиява фармакокинетичните параметри при здрави доброволци. Средна максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg.

При интравенозен болус от 30 mg непосредствено последван от 1 mg/kg подкожно на всеки 12 часа се постига първоначален пик на нива на антифактор Ха от 1,16 IU/mL (n=16) и средна експозиция отговаряща на 88% от стационарните нивата. Стационарно състояние се постига на втория ден от лечението.

Видимо фармакокинетиката на епохарарин е линейна в рамките на препоръчителните дозови диапазони.

Променливостта в рамките на един пациент и между пациентите е малка. След многократно подкожно приложение на схеми 40 mg веднъж дневно и 1,5 mg/kg веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на втория ден със средно експозиционно съотношение около 15% по-високо отколкото при еднократна доза. Нивата на стационарната активност на епохарарин са добре предсказуеми според фармакокинетиката на еднократната доза. След многократно подкожно приложение на схема с 1 mg/kg два пъти дневно, the steady-state се постига от третия до четвъртия ден със средна експозиция около 65% по-висока отколкото при еднократна доза и нива на средния пик и на най-ниската стойност съответно от около 1,2 и 0,52 IU/ml. Въз основа на фармакокинетиката на епохарарин sodium, тази разлика в стационарното състояние се очаква и в терапевтичния диапазон.

Плазмената анти-Па активност след подкожно приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-Па активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 1 mg/kg два пъти дневно и 1,5 mg/kg веднъж дневно.

#### **Разпределение**

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на епохарарин sodium е около 5 литра, близък до обема на кръвта.





### **Елиминирание и метаболизъм**

Епохарарин sodium е лекарство с нисък клирънс със среден анти -Ха плазмен клирънс от 0,74 L/h след интравенозна инфузия на 1,5 mg/kg за 6 часа.

Елиминирането видимо е монофазно с полуживот около 4 часа след еднократна подкожна доза до около 7 часа след многократно дозиране.

Епохарарин sodium се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатизация и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно снижен биологичен потенциал. Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

### **Характеристики при особени популации**

#### **Лица в напреднала възраст**

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на епохарарин sodium не се различава при лица в напреднала възраст в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция отслабва с възрастта, пациентите в напреднала възраст могат да проявят снижена елиминация на епохарарин sodium (вж. „Предпазни мерки: Кръвоизливи при лица в напреднала възраст”, „Дозировка и начин на приложение: Лица в напреднала възраст” и „Фармакокинетика: Бъбречни нарушения”).

#### **Бъбречни нарушения**

Наблюдава се линейна връзка между анти -Ха плазмения клирънс при стационарно състояние, което сочи снижен клирънс на епохарарин sodium при пациенти със снижена бъбречна функция. Анти-Ха експозицията представена от AUC при стационарно състояние, е маргинално повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно нарушение след многократно дозиране на 40 mg веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително увеличен- средно с 65% след многократно подкожно прилагане на дози от 40 mg веднъж дневно (Вж. „Предпазни мерки: Бъбречни нарушения” и „Дозировка и начин на приложение: Бъбречни нарушения”).

#### **Тегло**

След многократно приложение на 1,5 mg/kg веднъж дневно, средната AUC на анти-Ха активността е маргинално по-висока в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, като Amax не се повишава. При затлъстели индивиди с подкожно приложение



коригиран по по-ниско тегло клирънс.

Открито е, че когато се прилага некоригирано по тегло дозиране, след еднократна подкожна доза от 40 mg, анти -Ха експозицията е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. „Предпазни мерки: Ниско телесно тегло“).

#### **Хемодиализа**

При единично проучване, елиминационната скорост привидно беше сходна, но AUC беше двукратно по-висока от контролната популация след еднократна интравенозна доза от 0,25 или 0.50 mg/kg.

#### **Фармакокинетични взаимодействия**

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между продуктите при едновременно прилагане на епохарагип и тромболитици.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са извършвани дългосрочни проучвания при животни за определяне канцерогенния потенциал на епохарагип.

Епохарагип не показва мутагенност при *in vitro* изследвания, включително теста на Ames, мутационния тест с миши лимфомни клетки и човешкия лимфоцитно хромозомен аберационен тест, както и при хромозомния аберационен тест с костен мозък на плъхове *in vivo*.

Доказано е, че епохарагип не повлиява фертилитета или репродуктивната дейност на мъжки и женски плъхове при подкожни дози до 20 mg/kg/ден. Извършени са тератологични изследвания при бременни плъхове и зайци с подкожни дози на епохарагип до 30 mg/kg/ден. Няма данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност по вина на епохарагип.

Освен антикоагулантните ефекти на епохарагип, няма данни за нежелани лекарствени реакции с 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при плъхове и кучета и с 10 mg/kg/ден при 26-седмично подкожно и интравенозно проучване на токсичността при плъхове и маймуни.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Бензилов алкохол 45 mg

Вода за инжекции до 3,0 ml



## **6.2 Несъвместимости**

Да не се смесва с други продукти

**Интравенозно (болусно) инжектиране (само за остър миокарден инфаркт с ST-елевация):**

Enoxaparin sodium може да се прилага безопасно с физиологичен разтвор (0,9%) или 5% воден разтвор на декстроза.

## **6.3 Срок на годност**

24 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25 С. Да не се замразява.

След първото отваряне на флакона срокът на годност е 28 дни.

## **6.5 Вид и състав на опаковката**

Стъклен флакон x 1 в картонена кутия

## **6.6 Препоръки при употреба**

Вж. начин на приложение.

## **7 Притежател на разрешението за употреба**

**Санофи-Авентис България ЕООД**

**1303 София, бул. Ал. Стамболийски 103 - България**

## **8 Регистрационен номер**

№ 20020194

## **9 Дата на първото разрешение за употреба/подновяване на разрешението**

12 03 2002

## **10 Дата на актуализация на текста октомври 2008**

