

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към № 11-12863/18-04-06
разрешение за употреба №

694/11.04.06 *Maly*

1. **Търговско име на лекарствения продукт**
FRAXIPARINE FORTE™

2. **Количествен и качествен състав**

Разтвор за инжектиране на *nadroparin calcium* в концентрация 19,000 anti-Xa IU Ph.Eur./ml в разграфени 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.

3. **Лекарствена форма**

Разтвор за инжектиране.

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

Лечение на тромбемболични заболявания

4.2. **Дозировка и начин на употреба**

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 Nadroparin не трябва да се заменя с други нискомолекулни хепарини по време на лечението. Освен това трябва да се използва продукт с подходяща концентрация на nadroparin, тъй като концентрацията е от значение за режима на дозиране.

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

Nadroparin не е предназначен за мускулно приложение.

По време на лечение с nadroparin трябва да се проследява броят на тромбоцитите (*виж Специални предупреждения и мерки за 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 вкара 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 тромбемболичните заболявания трябва възможно най-рано да се започне перорална антикоагулантна терапия, освен ако това не е противопоказано. Приложението на nadroparin не трябва да се прекъсва, докато не се достигне желаната стойност на протромбиново време/INR (международно стандартизирано съотношение).

FRAXIPARINE FORTE (Nadroparin calcium 19 000 anti-Xa IU/ml)

Препоръчва се nadroparin 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**

Nadroparin не се препоръчва за приложение при деца и юноши, тъй като няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността на препарата, 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. (виж *Пациенти с нарушена бъбречна функция* по-долу и 5.2. *Фармакокинетични свойства*).

▪ **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

При пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция, приемачи nadroparin за лечение на тромбемболични заболявания, дозата трябва да се намали с 25%. Nadroparin е противопоказан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (виж 4.4 *Специални предупреждения и специални 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

Nadroparin е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към nadroparin или към друга от съставките на лекарствения продукт
- Анамнестични данни за тромбоцитопения при употреба на nadroparin (виж 4.4 *Специални предупреждения и специални 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 тромбемболични заболявания, нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без Q зъбец.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

4.4.1. Специални предупреждения

▪ **Тромбоцитопения**

Поради възможност от развитие на предизвикана от хепарин-тромбоцитопения, по време на курса на лечение с nadroparin 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

При тези случаи лечението с nadroparin 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 прием на хепарин (стандартен или нискомолекулен), за лечение с nadroparin може да се мисли само, когато приложението на хепарин е наложително; при 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. 4.3. Противопоказания)

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

▪ Пациенти в напреднала възраст

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

4.4.2. Специални мерки

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

- Чернодробна недостатъчност
- Бъбречно увреждане (вж.: 4.2. Дозировка и начин на употреба, 4.3. Противопоказания и 5.2. Фармакокинетични свойства)
- 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

▪ 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 – ACE инхибитори, HSPBS 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 nadroparin 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 централнонервна блокада трябва внимателно да се съпоставят с рисковете;
- при пациенти с насрочена планова операция с нервномускулна 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 nadroparin 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 предпазване от кръвосъсирване по време на хемодиализа не се препоръчва едновременното приложение на nadroparin 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 nadroparin е прилаган в комбинация с 325 mg аспирин дневно (вж. 4.2. Дозировка и начин на употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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

4.6. Бременност и кърмене

Фертилитет

Няма клинични проучвания за ефекта на nadroparin 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 nadroparin по време на бременност не се препоръчва, освен ако терапевтичната полза не превишава възможния риск.

Кърмене

Данните за екскрецията на nadroparin 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 nadroparin върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системно-органа класификация и абсолютна честота.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според честотата по следния начин: Много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$, не толкова чести $\geq 1/1000$ и $< 1/100$, редки $\geq 1/10,000$ и $< 1/1000$, много редки $< 1/10,000$.

Нарушения в кръвта и лимфната система

Много чести: Хеморагични прояви от различни места, по-често при пациенти с други рискови фактори (вж. 4.3. *Противопоказания* и 4.5. *Лекарствени и други взаимодействия*)

Редки: Тромбоцитопения, която понякога може да е тромбогенна (вж. 4.4.1. *Специални предупреждения*).

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

Нарушения на имунната система

Много редки: Реакции на свръхчувствителност (включително ангиоедем и кожни реакции).

Метаболитни и хранителни нарушения

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

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Повишение на трансaminaзите, което обикновено е преходно.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Малки хематоми на мястото на инжектиране.

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

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.

Репродуктивни нарушения и засягане на гърдите

Много редки: Приапизъм.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Хеморагията е основната клинична проява при подкожно или интравенозно предозиране на nadroparin. 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 nadroparin обикновено е достатъчно.

Лечение

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

0,6 ml протамин сулфат неутрализират 950 IU анти-Ха nadroparin. Необходимата доза протамин зависи от времето, изминало от приложението на хепарина и може да се намали съобразно него.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: V01AB06

Механизъм на действие

Фармакотерапевтична група: антитромботично средство от групата на хепарина.

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

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

Други механизми, които допринасят за антиромботичната активност на nadroparin 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

Nadroparin се характеризира с по-висока анти-Ха активност отколкото с анти – Па. Той проявява както незабавна, така и продължителна антиромботична активност.

В сравнение с нефракционираните хепарини, nadroparin 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 nadroparin 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 постигат след по-малко от 10 минути, а елиминационния 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 за най-малко 18 часа след инжектиране на 1900 анти-Ха IU.



Специфични групи от населението

▪ Пациенти в напреднала възраст

Функционалният капацитет на бъбреците постепенно намалява с възрастта, което намалява степента на елиминиране при пациенти в напреднала възраст (вж. *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 (вжж 4.4 *Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба*).

▪ Пациенти с нарушена бъбречна функция

При клинични проучвания на фармакокинетиката на nadroparin, приложен интравенозно при пациенти с различно по степен увреждане на бъбречната функция, е установена връзка между клирънсите на nadroparin и креатинин. В сравнение със здрави доброволци, средните AUC и елиминационен полуживот са се повишили с 52 до 87%, а средният плазмен клирънс е намалял с 47 до 64% от нормалното. В проучването са наблюдавани индивидуални различия в широки граници. Елиминационният полуживот на приложен подкожно nadroparin, при пациенти с тежко увреждане на бъбречна функция, е бил удължен до приблизително 6 часа.

Резултатите показват, че при пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min и по-нисък от 60 ml/min) може да се наблюдава слабо натрупване на nadroparin и поради тази причина дозата на nadroparin трябва да се намали с 25% при пациентите, които го приемат за лечение на тромбемболични заболявания, нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без Q зъбец (вжж 4.2. *Дозировка и начин на употреба*; 4.4 *Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба*). Nadroparin е противопоказан за лечение на тези състояния при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) (вжж 4.3. *Противопоказания*).

При пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция, приемащи nadroparin за профилактика на тромбемболични заболявания, не се очаква общата експозиция на лекарството да надмине тази при пациенти с нормална бъбречна функция на лечение с терапевтични дози nadroparin. Поради тази причина не се налага намаляване на дозата при тази група пациенти. При пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция, приемащи профилактични дози nadroparin, намаление на дозата с 25% ще осигури еквивалентна експозиция в сравнение с пациентите с нормален креатининов клирънс. (вжж 4.2. *Дозировка и начин на употреба*; 4.4 *Специални предупреждения и специални 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, токсичността при повтаряне на дозата, генотоксичността, мутагенния потенциал и репродуктивната токсичност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество
Разтвор на калциев хидроксид (calcium hydroxide) или разредена солна киселина (diluted hydrochloric acid) за регулиране на рН между 5 и 7.5	
Вода за инжекциите	



6.2. Физико-химични несъвместимости

Да не се смесва с други продукти.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за 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 разграфени, предварително напълнени спринцовки с осигурителна система против убождане.

6.6. Препоръки при употреба

вж. 4.2. Дозировка и начин на употреба.

Nadgorarin разтвор за инжектиране трябва да се провери визуално преди употреба за частички или обезцветяване. При наличие на промяна във външния вид, разтворът трябва да се изхвърли.

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

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20010152 от 19.01.2001 г.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

19.01.2001 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

GDS version No 01, 19/04/2005

