

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRAXIPARINE 9 500 anti-Xa IU/ml solution for injection
ФРАКСИПАРИН 9 500 anti-Xa IU/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Разтвор за инжектиране на надропарин калций (*nadroparin calcium*) в концентрация 9 500 anti-Xa IU/ml в

- предварително напълнени спринцовки, както следва:
 - 0,2 ml разтвор, еквивалентен на 1 900 anti-Xa IU
 - 0,3 ml разтвор, еквивалентен на 2 850 anti-Xa IU
 - 0,4 ml разтвор, еквивалентен на 3 800 anti-Xa IU.
- градуирани предварително напълнени спринцовки, както следва:
 - 0,6 ml разтвор, еквивалентен на 5 700 anti-Xa IU
 - 0,8 ml разтвор, еквивалентен на 7 600 anti-Xa IU
 - 1,0 ml разтвор, еквивалентен на 9 500 anti-Xa IU.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Спринцовката съдържа бистър до слабо опалесциращ, безцветен или жълтеникав, или кафеникав до тъмно или бледо жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Профилактика на тромбоемболични нарушения:
 - свързани с обща или ортопедична оперативна интервенция
 - при високо рискови пациенти (дихателна недостатъчност и/или респираторна инфекция и/или сърдечна недостатъчност), лекувани в интензивно отделение
- Лечение на тромбоемболични нарушения
- Предотвратяване на кръвосъсирването в екстракорпоралния кръг по време на хемодиализа.
- Лечение на нестабилна ангина и инфаркт без Q-зъбец.

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 е взаимнозаменяем 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рез. № 20000338
Разрешение № 33709 / 13 -06-2015
Одобрение № /



Надропарин не е предназначен за мускулно приложение.

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

Трябва да се спазват специфичните препоръки относно времето на приложение на надропарин при спинална/епидурална анестезия или спинална лумбална пункция (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 постави перпендикулярно в захваната кожна гънка, която се държи нежно, но здраво до края на инжектирането. Мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

Групи пациенти

- **Възрастни пациенти**

ПРОФИЛАКТИКА НА ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Обща хирургия

Препоръчителната доза надропарин е 0,3 ml (2 850 anti-Xa IU), приложена подкожно 2 до 4 часа преди интервенцията и по веднъж дневно в следващите няколко дни. Лечението трябва да продължи най-малко седем дни, както и през целия рисков период включително и в амбулаторни условия.

Ортопедична хирургия

Надропарин се прилага подкожно. Дозата се определя спрямо телесното тегло по дадената по-долу таблица, което се основава на таргетна доза от 38 anti-Xa IU на kg телесно тегло. Дозата се повишава с 50 % на четвъртия постоперативен ден. Началната доза се прилага 12 часа предоперативно и 12 часа след края на операцията се прилага втора доза. След това лечението продължава с инжектиране веднъж дневно по време на рисковия период включително и в амбулаторни условия. Минималният период на лечение е 10 дни.

Телесно тегло (kg)	12 часа преди и след операция и после веднъж дневно до третия ден постоперативно		От четвъртия ден след операцията	
	Инжектиран обем (ml)	Anti-Xa IU	Инжектиран обем (ml)	Anti-Xa IU
< 50	0,2	1 900	0,3	2 850
50-69	0,3	2 850	0,4	3 800
≥ 70	0,4	3 800	0,6	5 700

Високо рискови пациенти в интензивно отделение (дихателна недостатъчност и/или инфекция на дихателните пътища и/или сърдечна недостатъчност)

Надропарин се прилага подкожно веднъж дневно. Дозата трябва да се определи спрямо телесното тегло по дадената по-долу таблица. Лечението трябва да продължи по време на периода, рисков за възникване на тромбоемболия.



Телесно тегло (kg)	Веднъж дневно	
	Инжектиран обем (ml)	Anti-Xa IU
≤ 70	0,4	3 800
> 70	0,6	5 700

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ НАРУШЕНИЯ

При лечение на тромбоемболични нарушения 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 два пъти дневно (на всеки 12 часа), обикновено за период от 10 дни. Дозата трябва да се определи спрямо телесното тегло по дадената по-долу таблица, като се основава на таргетна доза от 86 anti-Xa IU на kg телесно тегло.

Телесно тегло (kg)	Два пъти дневно, обикновено за 10 дни	
	Инжектиран обем (ml)	Anti-Xa IU
<50	0,4	3 800
50-59	0,5	4 750
60-69	0,6	5 700
70-79	0,7	6 650
80-89	0,8	7 600
≥90	0,9	8 550

ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕТО В ЕКСТРАКОРПОРАЛНИЯ КРЪГ ПО ВРЕМЕ НА ХЕМОДИАЛИЗА

За предпазване от кръвосъсирване по време на хемодиализа дозата на надропарин се оптимизира за всеки пациент поотделно, като се взимат предвид и техническите условия на изпълнение на диализата.

Надропарин обикновено се прилага като еднократна доза в артериалната линия в началото на всеки диализен сеанс. При пациенти без повишен риск от кървене се препоръчват следните начални дози, определени спрямо телесното тегло. Те обикновено са достатъчни при 4-часов диализен сеанс:

Телесно тегло (kg)	Инжектира се в артериалната линия при започване на диализата	
	Инжектиран обем (ml)	Anti-Xa IU
< 50	0,3	2 850
50-69	0,4	3 800
≥ 70	0,6	5 700

При пациенти с повишен риск от кървене трябва да се приложи половината доза.

При сеанс с продължителност над четири часа, може да се приложи допълнително по-малка доза по време на диализата. Дозата за следващите диализни сеанси трябва да се адаптира според наблюдавания ефект.

По време на всеки диализен сеанс пациентите трябва да се наблюдават за признаци на кървене или съсирване в диализния кръг.



ЛЕЧЕНИЕ НА НЕСТАБИЛНА АНГИНА И МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ Q-ЗЪБЕЦ

Препоръчва се надропарин да се прилага подкожно два пъти дневно (на всеки 12 часа), обикновено за период от 6 дни. В клинични изпитвания при пациенти с нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без Q-зъбец, надропарин е прилаган в комбинация с аспирин в доза до 325 mg дневно.

Началната доза се прилага като болус интравенозно, а следващите дози се инжектират подкожно. Дозата трябва да се определи спрямо телесното тегло по дадената по-долу таблица, която се основава на таргетна доза от 86 anti-Xa IU на kg телесно тегло.

Телесно тегло (kg)	Начален i.v. болус	Подкожна инжекция (на всеки 12 часа)	Anti-Xa IU
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3 800
50-59	0,5 ml	0,5 ml	4 750
60-69	0,6 ml	0,6 ml	5 700
70-79	0,7 ml	0,7 ml	6 650
80-89	0,8 ml	0,8 ml	7 600
90-99	0,9 ml	0,9 ml	8 550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9 500

- **Деца и юноши**

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

- **Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в напреднала възраст не се налага промяна на дозата, освен в случаите на нарушена бъбречна функция. Препоръчва се да се направи оценка на реналната функция преди започване на лечение (вж. *Пациенти с нарушена бъбречна функция* по-долу и точка 5.2. *Фармакокинетични свойства*).

- **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

ПРОФИЛАКТИКА НА ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ НАРУШЕНИЯ

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

Умереното и тежкото бъбречно увреждане са свързани с повишена експозиция на надропарин. При тези пациенти е повишен рискът както от тромбоемболия, така и от кървене.

Ако лекарят прецени, че е уместно намаляване на дозата, имайки предвид индивидуалните рискови фактори за кървене и тромбоемболични усложнения при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 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*).

Дозата трябва да се намали с 25-33% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. *точки 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба* и 5.2. *Фармакокинетични свойства*).

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ НАРУШЕНИЯ, НЕСТАБИЛНА АНГИНА И ИНФАРКТ НА МИОКАРДА БЕЗ Q-ЗЪБЕЦ

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



Умереното и тежкото бъбречно увреждане са свързани с повишена експозиция на надропарин. При тези пациенти е повишен риска както от тромбоемболия, така и от кървене.

Ако лекарят прецени, че е уместно намаляване на дозата, имайки предвид индивидуалните рискови фактори за кървене и тромбоемболични усложнения при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 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 към някое от помощните вещества на продукта
- Анамнестични данни за тромбозитопения при употреба на надропарин (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- Активно кървене или повишен риск от появата на кръвоизлив, поради нарушения в хемостазните механизми (с изключение на дисеминирано вътресъдово съсирване, което не е предизвикано 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 нарушения, нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без Q-зъбец.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепарин индуцирана тромбозитопения

Поради възможност от възникване на хепарин индуцирана тромбозитопения, по време на курса на лечение с надропарин регулярно трябва да се проследява броят на тромбоцитите.

Докладвани са отделни случаи на тромбозитопения, с тежко протичане при някои от пациентите, свързано с артериални или венозни тромбози. Такава диагноза трябва да се има предвид при следните случаи:

- тромбозитопения
- всяко значително намаление на броя на тромбоцитите (с 30-50% спрямо изходния брой)
- 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 индуцирана тромбозитопения.

При анамнестични данни за тромбозитопения, 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 проследяване на броя на тромбоцитите най-малко веднъж дневно. При поява на тромбоцитопения лечението трябва да се прекъсне незабавно.

При поява на тромбоцитопения в хода на лечение с хепарин (стандартен или нискомолекулен) трябва да се обсъжда замяната му с антитромботично средство от друг клас. Ако такъв лекарствен продукт не е наличен, а приложението на хепарин е наложително, то може да се обсъжда замяна с друг нискомолекулен хепарин. В тези случаи трябва да се проследява броят на тромбоцитите 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 за диагностициране на хепарин индуцирана тромбоцитопения.

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 хориоидеята и ретината
- 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 надропарин трябва да се прилага внимателно.

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 старческа 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 може да доведе до хиперкалиемия и особено при пациенти с повишени плазмени нива на калия или при пациенти, рискови за хиперкалиемия (пациенти със захарен диабет, с хронична бъбречна недостатъчност, с предшестваща метаболитна ацидоза или приемащи лекарства, които повишават плазмените нива на калия (например инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)).

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

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

Спинална/епидурална анестезия/спинална лумбална пункция и съответстващи лекарства
Рискът от спинални/епидурални хематоми се повишава при поставянето на епидурални катетри или при едновременното приложение на надропарин с други лекарства, които повишават хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства, тромбоцитни антиагреганти или



други антикоагуланти. Рискът се повишава и при травматични или повтарящи се епидурални/спинални пункции.

Поради тази причина към провеждането на централен регионален блок на фона на антикоагулантна терапия трябва да се пристъпи след внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск при следните случаи:

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

При пациенти с направена спинална лумбална пункция или с приложена спинална или епидурална анестезия трябва да изминат най-малко 12 часа при профилактични дози или 24 часа при терапевтични дози между инжектиране на надропарин и поставянето/отстраняването на спиналния/епидуралния катетър или на иглата. При пациенти с бързично увреждане трябва да се обмислят по-дълги интервали от време.

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 нарушения и при предотвратяване на кръвосъсирване по време на хемодиализа не се препоръчва едновременното приложение на надропарин и аспирин, други салицилати, НСПВС 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 лабораторно мониториране.

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

Кожна некроза

Кожна некроза е докладвана много рядко. Предхожда се от пурпура или инфилтрирани или болезнени еритематозни плаки, с или без симптоми от общ характер. При тези случаи лечението трябва да се спре незабавно.

Алергия към латекс

Предпазителя на иглата на предварително напълнената спринцовка може да 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, получаващи перорални антикоагуланти, системни глюкокортикостероиди и декстриани. При застъпване с орална антикоагулантна терапия при пациенти, получаващи надропарин, лечението с надропарин трябва да продължи до стабилизиране на прицелните стойности на протромбиновото време/ INR.

4.6. Фертилитет, 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, има ограничени клинични данни за трансплацентарно преминаване на надропарин при бременни жени. 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 им по следния начин: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, много редки $< 1/10\ 000$.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Хеморагични прояви с различна локализация, по-чести 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 (включително хепарин индуцирана тромбоцитопения) (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, дължаща се на подтискане 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.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, уртикария, еритема, пруритус

Много редки: кожна некроза, която обикновено се появява на мястото на инжектиране (вж. точка 4.4 *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*)

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 които 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.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

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

Лечение

Към приложение на протамин сулфат се пристъпва само при по-сериозни случаи. Той неутрализира до голяма степен антикоагулантния ефект на надропарин, но малка част от анти-Ха активността се запазва.

0,6 ml протамин сулфат неутрализират приблизително 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, получен 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 допринася за високия антитромботичен потенциал на надропарин.

Други механизми, които определят антитромботичната активност на надропарин включват стимулиране на инхибитора на тъканен фактор TFP1, активиране на фибринолизата чрез директно освобождаване на тъканен плазминогенен активатор от ендотелните клетки и модифициране на хемореологичните показатели (понижаване на вискозитета на кръвта и повишаване на трансмембранната пропускливост 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 нефракционирания хепарин, надропарин има по-слаб ефект върху тромбоцитната функция и агрегация и оказва незначителен ефект върху първичната хемостаза.



5.2. Фармакокинетични свойства

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

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 активността 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 минимум 18 часа след приложение на 1 900 анти-Ха IU.

Специфични групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

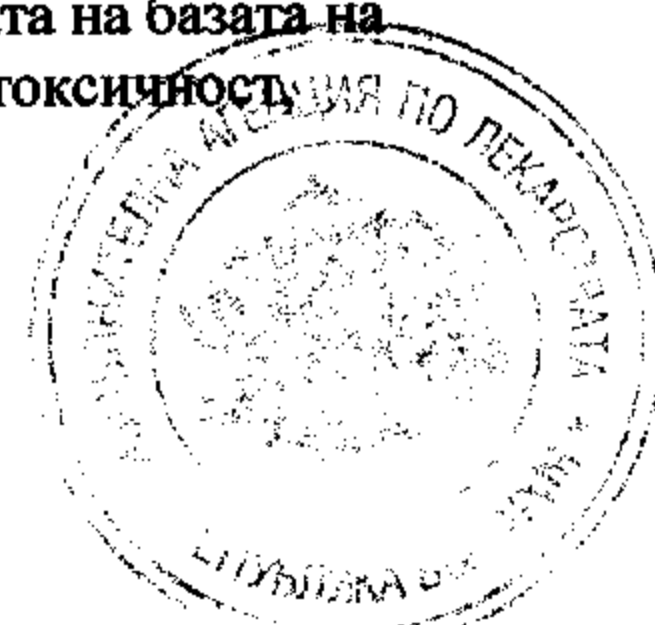
Функционалният капацитет на бъбреците постепенно намалява с възрастта, което забавя елиминирането при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства: Пациенти с нарушена бъбречна функция по-долу). Възможността за нарушение на бъбречната функция в тази възраст трябва да се вземе 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 хлороводородна киселина, разредена
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 предварително напълнени спринцовки с осигурителна система против убождане:

- 0,2 ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 1 900 anti-Xa IU
- 0,3 ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 2 850 anti-Xa IU
- 0,4 ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 3 800 anti-Xa IU
- 0,6 ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 5 700 anti-Xa IU
- 0,8 ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 7 600 anti-Xa IU
- 1 ml инжекционен разтвор, еквивалентен на 9 500 anti-Xa IU

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

Aspen Pharma Trading limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20000338

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба - 13.02.1991 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба - 06.04.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

