

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000338
Разрешение №	62838 / 27-06-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Инжекционен разтвор на надропарин калций (*nadroparin calcium*) с 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 по-тъмно или бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Профилактика на тромбоемболични нарушения:
 - свързани с обща или ортопедична хирургична интервенция
 - при високорискови нехирургични пациенти (с дихателна недостатъчност и/или респираторна инфекция, и/или със сърдечна недостатъчност), с имобилизация/намалена подвижност поради остро заболяване, или лекувани в интензивно отделение
- Лечение на тромбоемболични нарушения
- Предотвратяване на кръвосъсирването в екстракорпоралния кръг по време на хемодиализа.
- Лечение на нестабилна стенокардия 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 милиграми). Поради тази причина надропарин не е взаимнозамением 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.



По време на лечение с надропарин трябва да се проследява броят 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*).

Дозировка при различни групи пациенти

- **Възрастни**

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 дни. Профилактичното приложение 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, която се основава на таргетна доза от 38 anti-Xa IU на килограм 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 профилактичното приложение продължава с инжектиране веднъж дневно по време на рисковия период включително и в амбулаторни условия. Минималният период на профилактично приложение е 10 дни.

Телесно тегло (kg)	12 часа преди и след операцията и после веднъж дневно до третия ден след операцията		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

Високорискови 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. Профилактичното приложение 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 е противопоказано. Когато при започване на лечение с надропарин се започне перорална антикоагулантна терапия с антагонист на витамин К



К, като напр. варфарин, лечението с надропарин не трябва да се спира, докато не се достигне желаната стойност на INR (International Normalised Ratio - 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, която се основава на таргетна доза 86 anti-Xa IU на килограм 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 предотвратяване на кръвосъсирване по време на хемодиализа дозата на надропарин трябва да се оптимизира за всеки конкретен пациент, 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 за 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

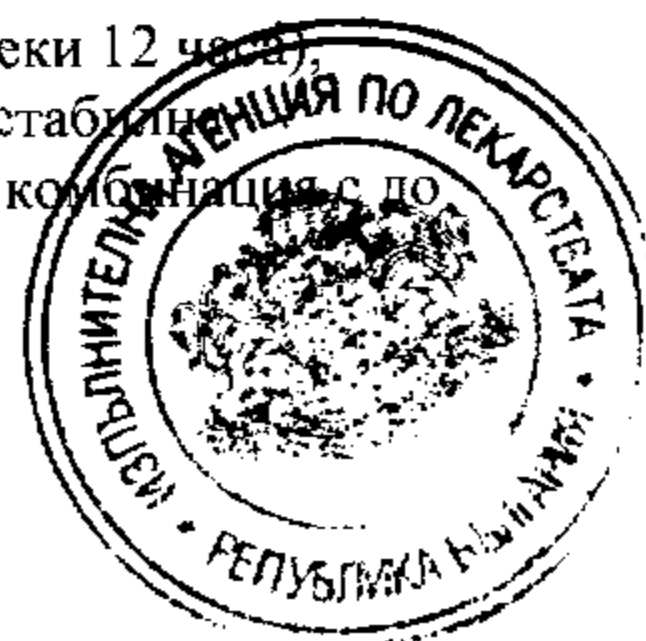
При пациенти с повишен риск от кървене трябва да се приложи половината доза.

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

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

ЛЕЧЕНИЕ НА НЕСТАБИЛНА СТЕНОКАРДИЯ 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 стенокардия и инфаркт на миокарда без Q-зъбец, надропарин е прилаган в комбинация с до 325 mg ацетилсалицилова киселина дневно.



Началната доза се прилага като болус интравенозно (i.v.), 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 86 anti-Xa IU на килограм телесно тегло.

Телесно тегло (кг)	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

- **Педиатрична популация**

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**

За пациенти в напреднала възраст не е необходима промяна на дозата, освен в случаите на нарушена бъбречна функция. Препоръчва се да се направи оценка на бъбречната 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, но < 50 ml/min), дозата трябва 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 СТЕНОКАРДИЯ 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 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, но < 50 ml/min), дозата трябва 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 4.3. *Противопоказания*, 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.

Начин на приложение

Надропарин не е предназначен за интрамускулно приложение.

Обичайното място за подкожно 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 изтласква въздушното мехурче от спринцовката, за да не се загуби част от разтвора. Иглата трябва да се въведе перпендикулярно в захваната кожна гънка, която се държи нежно, но здраво до края на инжектирането. Мястото на инжектиране не трябва да се разтрива.

4.3. Противопоказания

Надропарин е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към активното вещество надропарин, хепарин или неговите производни, включително други нискомолекулни хепарини, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнестични данни за тромбоцитопения 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 приложение на хепарин)
- Органни 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 стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-зъбец.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепарин-индуцирана тромбоцитопения

Поради възможност от възникване на предизвикана от хепарин тромбоцитопения, по време на курса на приложение на надропарин регулярно трябва да се следи броят на тромбоцитите.

Съобщавани са редки случаи на тромбоцитопения, при някои от пациентите тежка, която може да бъде свързана с артериални или венозни тромбози. Такава диагноза трябва да се има предвид при следните случаи:

- тромбоцитопения
- всяко значително намаление на броя на тромбоцитите (с 30%-50% спрямо изходния брой)
- влошаване на съществуваща тромбоза по време на лечението
- тромбоза, настъпила по време на лечението
- дисеминирана интраваскуларна коагулация.

В тези случаи лечението с надропарин трябва да се прекрати.



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 предизвикана от хепарин тромбоцитопения.

При анамнестични данни за тромбоцитопения, появила се при прилагане на хепарин (стандартен или нискомолекулен), за лечение с надропарин може да се мисли само когато то 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 прекрати незабавно.

При поява на тромбоцитопения при лечение с хепарин (стандартен или нискомолекулен) трябва да се обмисли замяната му с антитромботично средство от друг клас. Ако такъв лекарствен продукт не е наличен, а приложението на хепарин е наложително, може да се обмисли замяна с друг нискомолекулен хепарин. В тези случаи трябва да се проследява броят на тромбоцитите поне веднъж дневно и лечението да се прекрати 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 предизвикана от хепарин тромбоцитопения.

Надропарин трябва да се прилага с повишено внимание 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 органни 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 – Пациенти с нарушена бъбречна функция*). Пациенти с увредена бъбречна функция са с повишен риск за кървене и трябва да бъдат третирани с повишено 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 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 може да повишават плазмените нива на калия (например инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и 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 следят плазмените нива на калия.



Спинална/епидурална анестезия/спинална лумбална пункция и съпътстващи лекарства

Рискът от спинални/епидурални хематоми се повишава при поставянето на епидурални катетри или при едновременната употреба на надропарин с други лекарства, които повлияват 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 оценка на индивидуалното съотношение полза/риск при следните случаи:

- при пациенти, които са 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 бъбречно увреждане трябва да се обмислят по-дълги интервали от време.

Пациентите трябва да се проверяват често 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 едновременна употреба на надропарин с ацетилсалицилова киселина, 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 стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец надропарин е прилаган в комбинация с до 325 mg ацетилсалицилова киселина дневно (вж. точка 4.2. *Дозировка и начин на приложение*).

Кожна некроза

Много рядко е съобщавано за кожна некроза. Тя 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.

Алергия към латекс

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка може да съдържа сух естествен каучук. Може да причини тежки алергични реакции при хора, чувствителни към латекс.

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

Надропарин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, получаващи други антикоагуланти, системни глюкокортикостероиди и декстрани. При преминаване към перорална антикоагулантна терапия при пациенти, получаващи надропарин, дозата на надропарин трябва да продължи до стабилизиране на прицелните стойности на протромбиновото време/INR.



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват тератогенен или фетотоксичен ефект. Въпреки това, има ограничени клинични данни относно 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.

Фертилитет

Няма клинични проучвания за ефекта на надропарин върху фертилитета.

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 $< 1/10\ 000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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*, 4.4 *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба* 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 нервната система

С неизвестна честота: главоболие, мигрена.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: обратима хиперкалиемия, дължаща се на потискане на алдостерона от хепарин, главно при рискови пациенти (вж. точка 4.4 *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

Хепатобилиарни 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, обикновено 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 (произведението на концентрациите на калция и фосфатите), каквито се наблюдават понякога при хронична бъбречна недостатъчност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

тел.: +359 2 8903417,

уебсайт: www.bda.bg

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 обикновено е достатъчно понижаване или отлагане на прилагането на следващата доза надропарин.

Лечение

Към приложение на протаминол 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 протаминол 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

Фармакотерапевтична група: антитромботично средство от групата на хепарини

АТС код: B01AB06



Механизъм на действие

Надропарин е нискомолекулен хепарин, получен чрез деполимеризация на обикновен 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 пътя 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 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-фактор 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 в плазмата 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, но анти-Ха активност се открива поне до 18 часа след приложение на 19 000 анти-Ха IU.

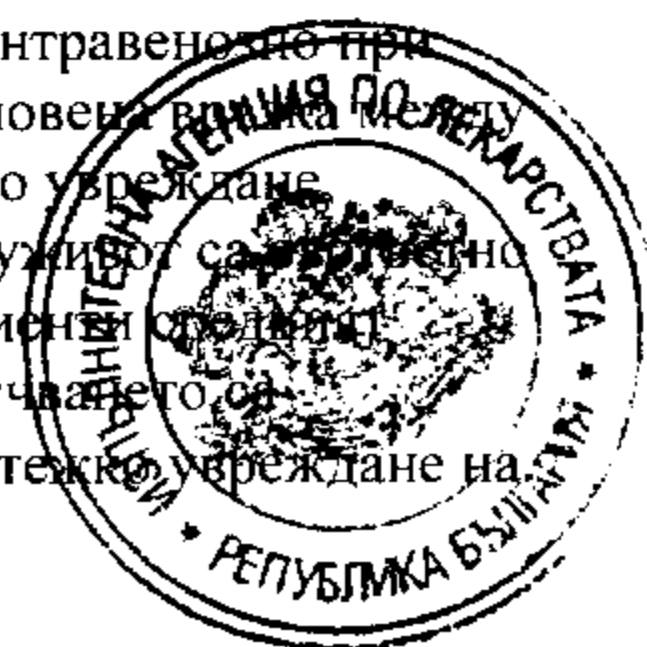
Специфични групи пациенти

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 нарушена бъбречна 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 на 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 значително с 52% и 39% по-високи в сравнение със здрави доброволци. При тези пациенти средният плазмен клирънс на надропарин е понижен до 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 съответно с 95% и 112% по-високи в сравнение със здрави доброволци. Плазменият клирънс при пациенти с тежко бъбречно увреждане е понижен 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 повишени съответно с 62% и 65% в сравнение със здрави доброволци. Плазменият клирънс при пациенти с тежко бъбречно увреждане на хемодиализа е понижен до 67% от 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 показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, мутагенен потенциал и репродуктивна 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. Вид и съдържание на 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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.



Надропарин инжекционен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба за частици 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 приплъзне напред над иглата, така че да я покрие напълно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика Офиси“
Бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000338

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 08 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 06 април 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2022

