

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO



2008-09-30

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

- 1. **FRAGMIN** 2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
- 2. **FRAGMIN** 5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
- 3. **FRAGMIN** 7 500 j.m.(anty-Xa)/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań
- 4. **FRAGMIN** 10 000 j.m.(anty-Xa)/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań
- 5. **FRAGMIN** 12 500 j.m.(anty-Xa)/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań
- 6. **FRAGMIN** 15 000 j.m.(anty-Xa)/0,6 ml, roztwór do wstrzykiwań
- 7. **FRAGMIN** 18 000 j.m.(anty-Xa)/0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Siła działania jest wyrażona w międzynarodowych jednostkach (j.m.) anty-Xa zgodnie z pierwszym Międzynarodowym Standardem dla Heparyn Drobnocząsteczkowych.

Nr	Objętość	Dalteparyna sodowa (<i>Dalteparinum natrium</i>)
1.	0,2 ml	2 500 j.m. (anty-Xa)
2.	0,2 ml	5 000 j.m. (anty-Xa)
3.	0,3 ml,	7 500 j.m.(anty-Xa)
4.	0,4 ml,	10 000 j.m.(anty-Xa)
5.	0,5 ml,	12 500 j.m.(anty-Xa)
6.	0,6 ml,	15 000 j.m.(anty-Xa)
7.	0,72 ml,	18 000 j.m.(anty-Xa)

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich.
- Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołooperacyjnym.
- Profilaktyka ostrej zakrzepicy żył głębokich u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA, lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie.
- Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q).
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz przewlekła profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

MINISTERSTWO ZDROWIA
 Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 00-952 Warszawa
 tel: Młoczyńska 15

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie podskórne, dożylnie lub infuzja dożylna.

Produktu Fragmin nie należy podawać domięśniowo.

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich.

Produkt Fragmin może być podawany podskórnie w jednej lub dwóch dawkach na dobę.

W trakcie terapii produktem Fragmin można rozpocząć równoczesne podawanie antagonistów witaminy K. Produkt Fragmin podaje się do czasu, kiedy stężenia czynników kompleksu protrombiny (czynniki: II, VII, IX, X) zmniejszą się do poziomu terapeutycznego. Następuje to zazwyczaj po około 5 dniach skojarzonego leczenia. Możliwe jest leczenie ambulatoryjne z zastosowaniem takich samych dawek, jak stosowane w szpitalu.

Podawanie raz na dobę

Dawka 200 j.m./ kg mc. podskórnie jeden raz na dobę. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego nie jest konieczne. Nie należy stosować pojedynczej dawki dobowej większej niż 18 000 j.m.

Dawkowanie z ampułko-strzykawki jednorazowego użytku można ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Masa ciała (kg)	Dawka
46 – 56	10 000 j.m.
57 – 68	12 500 j.m.
69 – 82	15 000 j.m.
83 i więcej	18 000 j.m.

Podawanie dwa razy na dobę

Alternatywnie można zastosować dawkę 100 j.m./ kg mc. podskórnie dwa razy na dobę. Na ogół nie jest konieczne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów (patrz punkt 4.4). Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia leku w osoczu (po 3 do 4 godzinach od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane maksymalne stężenia w osoczu zawierają się w przedziale od 0,5 do 1,0 j.m. anty-Xa/ml.

Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek

Produkt Fragmin należy podawać dożylnie, wybierając najwłaściwszy z niżej opisanych schematów dawkowania.

- **Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek lub pacjenci bez stwierdzonego zwiększonego ryzyka krwawienia** – U tych pacjentów konieczne są zazwyczaj niewielkie zmiany dostosowujące dawkę, dlatego u większości z nich nie jest wymagane częste monitorowanie aktywności anty-Xa. Zalecane dawki zazwyczaj powodują uzyskanie w trakcie dializy aktywności od 0,5 do 1,0 j.m. anty Xa/ ml.
- **Hemodializa i hemofiltracja trwające nie dłużej niż 4 godziny:** początkowo jednorazowo dożylnie 30 do 40 j.m./ kg mc., a następnie w postaci wlewu dożylnego z szybkością 10 do 15 j.m./ kg mc./godzinę, lub pojedynczą dawkę dożylną 5 000 j.m
- **Hemodializa i hemofiltracja trwająca ponad 4 godziny:** jednorazowo dożylnie 30 do 40 j.m./ kg mc., po czym stosuje się wlew dożylny z szybkością od 10 do 15 j.m./ kg mc./godzinę.
- **Pacjenci z ostrą niewydolnością nerek lub pacjenci z podwyższonym ryzykiem krwawienia** – U pacjentów poddawanych hemodializie w przebiegu ostrej niewydolności nerek stosuje się mniejszy zakres dawek niż u pacjentów hemodializowanych długotrwale, dlatego należy u nich systematycznie kontrolować aktywność anty-Xa. Zalecane stężenie w osoczu zawiera się w przedziale od 0,2 do 0,4 j.m. anty-Xa/ml. Jednorazowa początkowa dawka dożylna 5 do 10 j.m./ kg mc., a następnie wlew dożylny z szybkością 4 do 5 j.m./kg mc./godzinę.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoperacyjnym.

Produkt Fragmin należy podawać podskórnie. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne. W przypadku monitorowania, krew należy pobierać w chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu (po 3 do 4 godzinach od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane dawki na ogół powodują uzyskanie maksymalnej aktywności w osoczu zawierającej się w przedziale od 0,1 do 0,4 j.m. anty-Xa/ ml.

Ogólne zabiegi chirurgiczne

Należy wybrać właściwe dawkowanie spośród podanych poniżej.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Mińska 15

- **Pacjenci narażeni na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych:** 2 500 j.m. podskórnie na 2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym oraz 2 500 j.m. podskórnie każdego ranka po zabiegu do momentu uruchomienia pacjenta (na ogół lek podaje się przez 5 do 7 dni lub dłużej).
- **Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. z chorobą nowotworową):** Podawać produkt Fragmin do momentu uruchomienia pacjenta (na ogół przez 5 do 7 dni lub dłużej).
 1. Początek podawania produktu w dniu poprzedzającym zabieg chirurgiczny:
5 000 j.m. podskórnie w godzinach wieczornych przed zabiegiem. Po zabiegu podawać 5 000 j.m. podskórnie co wieczór.
 2. Początek podawania produktu w dniu zabiegu chirurgicznego:
2 500 j.m. podskórnie w ciągu 2 godzin przed zabiegiem chirurgicznym oraz 2 500 j.m. podskórnie 8 do 12 godzin później, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od zakończenia zabiegu. Po zabiegu, począwszy od następnego dnia podawać 5 000 j.m. podskórnie codziennie rano.

Zabieg ortopedyczny (na przykład zabieg wymiany stawu biodrowego)

Podawać produkt Fragmin przez okres do 5 tygodni po zabiegu, wybierając jeden z podanych poniżej sposobów leczenia.

1. Początek podawania produktu przed zabiegiem – wieczór przed zabiegiem:
5 000 j.m. podskórnie wieczorem przed zabiegiem chirurgicznym. Po zabiegu 5 000 j.m. podskórnie co wieczór.
2. Początek podawania produktu przed zabiegiem – dzień zabiegu:
2 500 j.m. podskórnie w ciągu 2 godzin przed zabiegiem oraz 2 500 j.m. podskórnie 8 do 12 godzin później, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od zakończenia zabiegu. Począwszy od dnia następującego po zabiegu codziennie 5 000 j.m. podskórnie.
3. Początek podawania produktu po zabiegu:
2 500 j.m. podskórnie po 4 do 8 godzinach od zabiegu, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od jego zakończenia. Począwszy od dnia następującego po zabiegu codziennie 5 000 j.m. podskórnie.

Profilaktyka ostrej zakrzepicy żył głębokich u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych

Zalecana dawka dalteparyny sodowej wynosi 5000 j.m. raz dziennie. Leczenie dalteparyną sodową prowadzi się do końca okresu unieruchomienia pacjenta do 14 dni lub dłużej. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne.

Okres podawania:

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów ze znacząco zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, czasowo unieruchomionych z powodu ciężkiej choroby, takiej jak niewydolność serca, niewydolność oddechowa lub ciężkie zakażenie powinna być prowadzona do momentu całkowitego uruchomienia pacjenta. Okres stosowania jest określany w zależności od stanu pacjenta i zazwyczaj wynosi 14 dni.

Sposób podawania:

Kroplę na końcu igły należy usunąć przed wstrzyknięciem, ponieważ przedostanie się dalteparyny sodowej do kanału iniekcyjnego może prowadzić do powstania niegroźnego krwiaka powierzchniowego lub, w rzadkich przypadkach miejscowego podrażnienia.

Do wstrzyknięcia podskórnego powinno się wybrać miejsce na przedniej lub bocznej ścianie brzucha lub bocznej stronie uda. Igłę należy wprowadzić prostopadle w stosunku do długiej osi ciała pacjenta do fałdu skóry dobrze przytrzymanego dwoma palcami przez cały okres wykonywania wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie należy wykonywać powoli i dokładnie podskórnie. Należy unikać podawania leku domięśniowo.

Niestabilna choroba wieńcowa (niestabilna dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego bez załamka Q.)

Na ogół nie jest konieczne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów (patrz punkt 4.4). Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia leku w osoczu (po 3 do 4 godzinach od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane maksymalne aktywności w osoczu zawierają się w przedziale od 0,5 do 1,0 j.m. anty-Xa/ ml. Zaleca się równoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego (w dawce od 75 do 325 mg/ dobę). Podawać produkt Fragmin w dawce 120 j.m./ kg mc. podskórnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 10 000 j.m./ 12 godzin.

Kontynuować leczenie do stabilizacji klinicznego stanu pacjenta (na ogół, przez co najmniej 6 dni) lub dłużej, jeżeli lekarz uzna to za korzystne. Następnie zaleca się przedłużone leczenie stałą dawką produktu Fragmin do

przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji (takiego jak interwencje przezskórne lub przeszczep pomostowy omijający tętnicę wieńcową). Leku nie należy stosować dłużej niż przez 45 dni. Dawkę produktu Fragmin wyznacza się zależnie od płci i masy ciała pacjenta:

- W przypadku kobiet o masie ciała mniejszej niż 80 kg i mężczyzn o masie ciała mniejszej niż 70 kg, należy podawać 5 000 j.m. podskórnie co 12 godzin.
- W przypadku kobiet o masie ciała co najmniej 80 kg i mężczyzn o masie ciała co najmniej 70 kg, należy podawać 7 500 j.m. podskórnie co 12 godzin.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz przewlekła profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Miesiąc 1

Przez pierwsze 30 dni leczenia dalteparynę należy podawać raz na dobę, podskórnie (s.c.), w dawce 200 j.m./kg mc. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 18 000 j.m.

Miesiące 2-6

Dalteparynę należy podawać raz na dobę, podskórnie, w dawce ok. 150 j.m./kg mc. Wielkość dawki leku podawanej z jednodawkowej ampulko-strzykawką wyznacza się według poniższej tabeli.

Masa ciała (kg)	Dawka dalteparyny sodowej (j.m.)
≤56	7500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
≥99	18 000

Redukcja dawki w przypadku małopłytkowości w przebiegu chemioterapii

W badaniach klinicznych stosowano następujące zasady dawkowania:

W przypadku małopłytkowości indukowanej chemioterapią z liczbą płytek krwi $<50\,000/\text{mm}^3$ należy wstrzymać podawanie dalteparyny do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do poziomu powyżej $50\,000/\text{mm}^3$. Jeśli liczba płytek krwi znajduje się w przedziale pomiędzy $50\,000$ a $100\,000/\text{mm}^3$, dawkę dalteparyny należy zmniejszyć o 17% do 33% dawki początkowej (w zależności od masy ciała pacjenta). Z chwilą, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, należy powrócić do pełnej dawki dalteparyny.

Tabela 1. Redukcja dawki dalteparyny sodowej przy małopłytkowości w przedziale $50\,000 - 100\,000/\text{mm}^3$, dawkowanie przy użyciu jednodawkowych ampulko-strzykawk

Masa ciała (kg)	Planowa dawka dalteparyny sodowej (j.m.)	Zredukowana dawka dalteparyny sodowej (j.m.)	Średnia redukcja dawki (%)
≤56	7500	5000	33
57 - 68	10 000	7500	25
69 - 82	12 500	10 000	20
83 - 98	15 000	12 500	17
≥99	18 000	15 000	17

Niewydolność nerek. W przypadku znacznej niewydolności nerek definiowanej jako stężenie kreatyniny przekraczające 3 razy górną granicę normy, dawkę dalteparyny należy dostosować tak, aby utrzymać stężenie terapeutyczne anty-Xa na poziomie 1 j.m./ml (zakres 0,5-1,5 j.m./ml), mierzone 4-6 godzin po wstrzyknięciu. Jeśli stężenie anty-Xa znajduje się poniżej lub powyżej zakresu terapeutycznego, dawkę dalteparyny należy odpowiednio zwiększyć lub zmniejszyć. Oznaczenie stężenia anty-Xa należy powtórzyć po podaniu 3-4 iniekcji w ponownie dobranej dawce. Ten schemat dostosowania dawki należy powtarzać do czasu, gdy anty-Xa osiągnie wartość terapeutyczną.

Uwaga:

Różne heparyny drobnocząsteczkowe nie muszą być równoważne. Ponieważ heparyny drobnocząsteczkowe różnią się sposobem wytwarzania, ciężarem cząsteczkowym, deklarowaną aktywnością oraz działaniem farmakologicznym, nie należy zastępować jednej heparyny inną. Z tego powodu należy każdorazowo przestrzegać wskazań dotyczących dawkowania oraz informacji dotyczących stosowania danego produktu.

Możliwość mieszania z roztworami do wlewów dożylnych

Produkt Fragmin można łączyć z izotoniczną solą fizjologiczną (9 mg/ml) lub izotoniczną glukozą (50 mg/ml) w roztworze do wlewów, w szklanych butelkach i pojemnikach plastikowych.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Fragmin nie należy stosować u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- potwierdzona lub podejrzewana małopłytkowość poheparynowa na tle immunologicznym;
- nadwrażliwość na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową lub heparynę niefrakcjonowaną;
- czynne krwawienie np. z przewodu pokarmowego lub naczyń mózgu;
- zaburzenia krzepnięcia o ciężkim przebiegu;
- bakteryjne zapalenie wsierdza;
- niedawno przebyte urazy lub zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, oczu i (lub) uszu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, dużych dawek dalteparyny sodowej (stosowanych na przykład w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich, i niestabilnej choroby wieńcowej) nie należy podawać pacjentom, u których zostanie wykonane znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe, lub inne zabiegi powodujące konieczność wykonania nakłucia lędźwiowego (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Znieczulenie rdzeniowe**

W przypadku znieczulenia rdzeniowego (zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego) lub nakłucia lędźwiowego pacjenci otrzymujący takie leki przeciwzakrzepowe jak heparyny drobnocząsteczkowe lub heparynoidy, w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, są zagrożeni powstaniem krwiaka nadoponowego lub podpajęczynówkowego, który może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku wprowadzania na stałe cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej w celu podawania leków znieczulających, oraz w razie równoczesnego stosowania leków wpływających na hemostazę, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki hamujące czynność płytek i inne preparaty przeciwzakrzepowe. Wydaje się, że traumatyzujące lub powtarzane nakłucie zewnątrzoponowe lub lędźwiowe również zwiększa to ryzyko. Pacjentów takich należy obserwować, często sprawdzając ich stan biorąc pod uwagę ewentualne objawy świadczące o zmianach neurologicznych. Jeśli stwierdzi się powikłania neurologiczne, konieczne jest natychmiastowe leczenie (odbarczenie rdzenia kręgowego).

U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe jako profilaktykę zmian zakrzepowych przed podjęciem decyzji o znieczuleniu przewodowym lekarze powinni rozważyć korzyści i ryzyko takiego znieczulenia.

Ryzyko krwotoku

Produkt Fragmin należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zwiększone jest ryzyko krwawienia, takich jak pacjenci z: małopłytkowością, zaburzeniami czynności płytek, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, nie leczonym lub nie reagującym na leczenie nadciśnieniem tętniczym lub retinopatią nadciśnieniową lub cukrzycową. Duże dawki dalteparyny sodowej, takie jak dawki konieczne w przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub niestabilnej choroby wieńcowej należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabieg chirurgiczny.

Zatorowość płucna

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Fragmin u pacjentów z zatorowością płucną, którzy mają również zaburzenia krążenia, obniżone ciśnienie tętnicze lub są we wstrząsie.

Małopłytkowość

Zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem Fragmin oraz regularne monitorowanie tego parametru w trakcie leczenia.

Szczególna ostrożność konieczna jest w przypadkach szybko postępującej lub ciężkiej (mniej niż 100 000/ μ l lub mm^3) małopłytkowości w trakcie stosowania leku. W każdym przypadku zaleca się przeprowadzenie

badania *in vitro* przeciwciał przeciwpyłtkowych w obecności heparyny niefrakcjonowanej lub heparyn drobnocząsteczkowych. Gdyby wynik tego badania był dodatni lub niejednoznaczny, bądź też w przypadku niewykonania takiego badania, należy przerwać leczenie produktem Fragmin (patrz punkt 4.3).

Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego

Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego dalteparyny sodowej nie jest konieczne, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów, na przykład u pacjentów pediatrycznych, osób z niewydolnością nerek lub pacjentów z dużą niedowagą lub otyłością, kobiet ciężarnych lub u osób narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia lub nawrotu zakrzepicy. Za metodę z wyboru pomiaru aktywności anty-Xa uważa się oznaczenia laboratoryjne z użyciem substratu chromogenego. Nie należy stosować czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ani czasu trombinowego, ze względu na to, że badania te są względnie niewrażliwe na aktywność dalteparyny sodowej. Zwiększenie dawki produktu Fragmin w celu wydłużenia APTT może doprowadzić do krwawienia (patrz punkt 4.9).

Pacjenci dializowani

U pacjentów długotrwale dializowanych otrzymujących produkt Fragmin potrzebne jest jedynie kilkukrotne dostosowanie dawki leku po pomiarze anty-Xa. U pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy z nagłych wskazań, zakres stosowanych dawek jest mniejszy i konieczne jest częste monitorowanie aktywności anty-Xa.

Niestabilna choroba wieńcowa

Jeśli u pacjenta z niestabilną chorobą wieńcową tj. z niestabilną dławicą lub zawałem serca bez załamka Q, wystąpi pełnościenny zawał serca, wskazane może być leczenie trombolityczne. Równoczesne stosowanie produktu Fragmin i leku trombolitycznego zwiększa ryzyko krwawień.

U pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową leczonych długotrwale produktem Fragmin, w przypadku upośledzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny 150 $\mu\text{mol/l}$) należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dalteparyny u dzieci. W przypadku stosowania dalteparyny u tych pacjentów należy kontrolować stężenie czynnika anty-Xa.

Z uwagi na ryzyko powstania krwiaka należy unikać dokonywania jakichkolwiek zastrzyków domięśniowych u pacjentów leczonych produktem Fragmin w dawce dobowej powyżej 5 000 j.m.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie leków wpływających na krzepnięcie krwi, takich jak leki trombolityczne, inne leki przeciwzakrzepowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, lub leki hamujące czynność płytek, może nasilać przeciwzakrzepowe działanie dalteparyny sodowej.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Wydaje się, że możliwość uszkodzenia płodu podczas stosowania dalteparyny w trakcie ciąży jest niewielka. Jednak ze względu na to, że nie można jej całkowicie wykluczyć, lek należy stosować w trakcie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania produktu Fragmin do mleka matki. W jednym badaniu z udziałem 15 kobiet w okresie laktacji otrzymujących profilaktyczne dawki dalteparyny sodowej wykryto niewielkiego stopnia aktywność anty-Xa w mleku matki. Stosunek mleko/osocze wynosił $<0,025-0,224$. Ponieważ stopień wchłaniania heparyn drobnocząsteczkowych po podaniu doustnym jest bardzo niski, nie są znane potencjalne skutki wpływu tej niewielkiej ilości aktywności przeciwzakrzepowej na niemowlęta karmione piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu produktu Fragmin na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania.

Często ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$):

Zaburzenia ogólne i zmiany miejscu podania: krwiak w miejscu podania, ból w miejscu podania.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: odwracalna nieimmunologiczna małopłytkowość (typu I), krwotok (krwawienie)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$):

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje alergiczne

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: martwica skóry, przemijające łysienie

Nie wszystkie wymienione powyżej objawy były powiązane przyczynowo z leczeniem dalteparyną sodową.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane:

immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez), reakcje anafilaktyczne, krwawienie do przestrzeni podpajęczynówkowej lub nadtwardówkowej, krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej i śródczaszkowe; niektóre miały charakter śmiertelny.

4.9 Przedawkowanie

Przeciwwzakrzepowe działanie dalteparyny sodowej można zahamować podaniem protaminy. Jednakże, protamina hamuje pierwotną hemostazę, dlatego należy ją stosować jedynie w przypadkach rzeczywistego zagrożenia. Dawka 1 mg protaminy częściowo neutralizuje wpływ 100 j.m. (anty-Xa) dalteparyny sodowej (choć wywołane wydłużenie czasu krzepnięcia zostaje w pełni zneutralizowane, utrzymuje się z zachowaniem 25%-50% aktywności anty-Xa dalteparyny sodowej).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwzakrzepowe, heparyna i pochodne
Kod ATC: B01A B04

Produkt Fragmin jest lekiem przeciwwzakrzepowym, zawierającym dalteparynę sodową będącą heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego.

Przeciwwzakrzepowy wpływ dalteparyny sodowej zależy od jej zdolności nasilenia hamującego działania antytrombiny (AT) na aktywność czynnika Xa i trombinę. Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Produkt Fragmin słabiej wpływa na czynność płytek krwi i ich adhezję niż heparyna, zatem wywiera mniejszy wpływ na pierwotną hemostazę. Uważa się, że niektóre przeciwwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie ślepych badaniu (badanie PREVENT) z udziałem 3700 pacjentów z ostrym stanem chorobowym wymagającym hospitalizacji ≥ 4 dni oraz unieruchomionych w ostatnim czasie (≤ 3 dni) (rozumianych jako pacjenci pozostający w łóżku w ciągu dnia), częstotliwość występowania klinicznie istotnych żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów otrzymujących produkt Fragmin była obniżona o 45%, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Częstotliwość występowania incydentów obejmujących pierwotny punkt końcowy wynosiła 2,77% w porównaniu do 4,96% w grupie otrzymującej placebo (różnica -2,19%, 95% PU: -3,57 do -0,81; $p=0,0015$). W badaniu zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatorowości żyłnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie – Całkowita dostępność biologiczna u zdrowych ochotników, mierzona jako aktywność anty-Xa, wynosiła $87 \pm 6\%$. Zwiększenie dawki z 2500 do 10.000 j.m. doprowadziło do ogólnego, proporcjonalnego zwiększenia AUC aktywności anty-Xa w przybliżeniu o jedną trzecią.

Dystrybucja – Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa dalteparyny wynosiła od 40 do 60 ml/kg.

Metabolizm – Po podaniu dawek dożylnych 40 i 60 j.m./kg średnie końcowe okresy półtrwania wynosiły odpowiednio $2,1 \pm 0,3$ i $2,3 \pm 0,4$ godziny. Dłuższe pozorne końcowe okresy półtrwania (od 3 do 5 godzin) obserwuje się po podaniu podskórnym, prawdopodobnie z powodu opóźnienia wchłaniania.

Wydalenie – Dalteparyna ulega przede wszystkim wydaleniu przez nerki, jednak nie scharakteryzowano dobrze aktywności biologicznej fragmentów wydalonych tą drogą. Mniej niż 5% aktywności anty-Xa wykrywa się w moczu. Średni klirens aktywności anty-Xa dalteparyny w osoczu u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczych dawek dożylnych 30 i 120 j.m. aktywności anty-Xa/kg w bolusie wynosił odpowiednio $24,6 \pm 5,4$ i $15,6 \pm 2,4$ ml/h/kg. Odpowiednie średnie okresy półtrwania w fazie dystrybucji wynoszą $1,47 \pm 0,3$ i $2,5 \pm 0,3$ godziny.

Populacje szczególne

Hemodializa – U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających hemodializy średni końcowy okres półtrwania aktywności anty-Xa po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 5000 j.m. dalteparyny wynosił $5,7 \pm 2,0$ godziny, tj. był znacznie dłuższy niż wartości stwierdzone u zdrowych ochotników. U tych pacjentów można oczekiwać większej kumulacji leku w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostry toksyczny wpływ dalteparyny sodowej jest słabszy niż heparyny. Jedynym istotnym objawem, który występował stale w badaniach dotyczących toksyczności podawanych podskórnym dużych dawek, było wystąpienie krwawienia w miejscu wstrzykiwania. Częstość występowania i nasilenie tego niepożądanego objawu zależało od wielkości dawki. Nie zaobserwowano kumulowania się wpływu na krwawienia w miejscu wstrzyknięcia.

Powikłania krwotoczne zależały od związanych z dawkowaniem zmian działania przeciwzakrzepowego, oznaczanego na podstawie APTT i aktywności anty-Xa. Wywnioskowano, że dalteparyna sodowa nie ma większego niż heparyna wpływu na wystąpienie osteopenii.

Nie stwierdzono wpływu dalteparyny sodowej na powstawanie mutacji genów. Nie stwierdzono toksycznego wpływu na płód ani działaniu teratogennego, jak również wpływu na płodność oraz rozwój płodu i stan noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nr	Dawka/Objętość	Substancje pomocnicze
1.	2 500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	sodu chlorek sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
2.	5 000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
3.	7 500 j.m.(anty-Xa)/0,3 ml,	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
4.	10 000 j.m.(anty-Xa)/0,4 ml,	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
5.	12 500 j.m.(anty-Xa)/0,5 ml,	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
6.	15 000 j.m.(anty-Xa)/0,6 ml,	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
7.	18 000 j.m.(anty-Xa)/0,72 ml,	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka z igłą (szkło borokrzemowe klasy I, tłok polipropylenowy, korek tłoka z gumy chlorobutylovej), w blistrze (polietylen/papier) w tekturowym pudełku.

Nr	Dawka/Objętość	Rodzaj i zawartość opakowania
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułko-strzykawek z igłą po 0,2 ml
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułko-strzykawek z igłą po 0,2 ml
3.	7 500 j.m.(anty-Xa)/0,3 ml,	10 ampułko-strzykawek z igłą po 0,3 ml
4.	10 000 j.m.(anty-Xa)/0,4 ml,	5 ampułko-strzykawek z igłą po 0,4 ml
5.	12 500 j.m.(anty-Xa)/0,5 ml,	5 ampułko-strzykawek z igłą po 0,5 ml
6.	15 000 j.m.(anty-Xa)/0,6 ml,	5 ampułko-strzykawek z igłą po 0,6 ml
7.	18 000 j.m.(anty-Xa)/0,72 ml,	5 ampułko-strzykawek z igłą po 0,72 ml

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Roztwór należy użyć w ciągu 12 godzin.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Health AB, 112 87 Sztokholm, Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr	Dawka/Objętość	Pozwolenie nr
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	7764
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	7765
3.	7 500 j.m.(anty-Xa)/0,3 ml,	9494
4.	10 000 j.m.(anty-Xa)/0,4 ml,	9588
5.	12 500 j.m.(anty-Xa)/0,5 ml,	9495
6.	15 000 j.m.(anty-Xa)/0,6 ml,	9496
7.	18 000 j.m.(anty-Xa)/0,72 ml,	9497

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Nr	Dawka/Objętość	Data
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	03.07.1998/14.10.2003
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	03.07.1998/14.10.2003
3.	7 500 j.m.(anty-Xa)/0,3 ml,	27.09.2002
4.	10 000 j.m.(anty-Xa)/0,4 ml,	27.09.2002
5.	12 500 j.m.(anty-Xa)/0,5 ml,	27.09.2002

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

6	15 000 j.m.(anty-Xa)/0,6 ml,	27.09.2002
7.	18 000 j.m.(anty-Xa)/0,72 ml,	27.09.2002

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -10- 29

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul: Miodowa 15