

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. FRAGMIN2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
2. FRAGMIN5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
3. FRAGMIN7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań
4. FRAGMIN10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań
5. FRAGMIN12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań
6. FRAGMIN15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml, roztwór do wstrzykiwań
7. FRAGMIN18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Nr	Objętość	Dalteparyna sodowa ( <i>Dalteparinum natricum</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 wykaz 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.
- Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q).
- Przewlekłe leczenie objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi.
- Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa 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.

## 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 stężenia 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 produktu w osoczu (po 3 do 4 godzin 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 ze zwiększonym 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 związana z zabiegami chirurgicznymi*

Produkt FRAGMIN należy podawać podskórnie. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne. W przypadku monitorowania, krew należy pobierać w chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia produktu w osoczu (po 3 do 4 godzin 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.

- **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 produkt 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 godzin 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 produktu 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 przez skórne lub przeszczep pomostowy omijający tętnicę wieńcową). Produktu 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. podskórnice 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. podskórnice co 12 godzin.

**Przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi**

#### **Miesiąc 1**

Przez pierwsze 30 dni leczenia dalteparynę należy podawać raz na dobę, podskórnice (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 podskórnice, w dawce ok. 150 j.m./kg mc. Wielkość dawki produktu podawanej z jednodawkowej ampułko-strzykawki 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

#### **Zmniejszenie 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/mm<sup>3</sup> należy wstrzymać podawanie dalteparyny do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do poziomu powyżej 50 000/mm<sup>3</sup>. Jeśli liczba płytek krwi znajduje się w przedziale pomiędzy 50 000 a 100 000/mm<sup>3</sup>, 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 ≥100 000/mm<sup>3</sup>, należy powrócić do pełnej dawki dalteparyny.

**Tabela 1. Zmniejszenie dawki dalteparyny sodowej w przypadku małopłytkowości w przedziale 50 000 – 100 000/mm<sup>3</sup>, dawkowanie przy użyciu jednodawkowych ampułko-strzykawek**

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.

**Dzieci i młodzież:**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu FRAGMIN u dzieci. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 5.1 oraz 5.2, jednakże nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

**Monitorowanie stężenia anty-Xa u dzieci**

Po około 4 godzinach po podaniu produktu, w niektórych specjalnych populacjach otrzymujących produkt FRAGMIN, np. u dzieci, należy rozważyć pomiar maksymalnego stężenia anty-Xa. W przypadku terapeutycznego stosowania dawek podawanych raz na dobę, maksymalne stężenie anty-Xa powinno zasadniczo wynosić od 0,5 do 1,0 j.m./ml w czasie pomiarów 4 godziny po podaniu produktu. W przypadku niskiej i zmiennej fizjologicznej czynności nerek, np. u noworodków, wskazane jest ścisłe monitorowanie stężenia anty-Xa. W przypadku leczenia profilaktycznego stężenie anty-Xa powinno zwykle utrzymywać się w zakresie 0,2 - 0,4 j.m./ml.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych, podczas podawania produktu FRAGMIN, istnieje ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Stosując produkt FRAGMIN w dużych dawkach należy zachować ostrożność u pacjentów będących tuż po operacjach. Po wdrożeniu leczenia pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem powikłań dotyczących krwawienia. Można to zapewnić dzięki regularnym badaniom fizykalnym pacjentów, ścisłej obserwacji drenu chirurgicznego oraz okresowym pomiarom stężenia hemoglobiny i anty-Xa.

**4.3 Przeciwwskazania**

Produktu FRAGMIN nie należy stosować u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- nadwrażliwość na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową i (lub) heparynę niefrakcjonowaną, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- potwierdzona lub podejrzewana małopłytkowość poheparynowa na tle immunologicznym;
- czynne krwawienie np. z przewodu pokarmowego lub naczyń mózgu;
- zaburzenia krzepnięcia o ciężkim przebiegu;
- ostre lub podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia;
- 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, zatorowości płucnej i niestabilnej choroby wieńcowej) nie wolno 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**

Produkt FRAGMIN należy stosować ostrożnie u pacjentów z: małopłytkowością, zaburzeniami czynności płytek, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, nieleczonym lub niereagującym 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 lub inne choroby mogące zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku.

W przypadku znieczulenia rdzeniowego (zewnątrzooponowego 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 zewnątrzooponowej 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 leki przeciwzakrzepowe. Wydaje się, że traumatyzujące lub powtarzane nakłucie zewnątrzooponowe, lub lędźwiowe również zwiększa to ryzyko. Pacjentów takich należy obserwować, często sprawdzając ich stan biorąc pod uwagę objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zmianach neurologicznych. Wprowadzanie lub usuwanie cewnika do przestrzeni zewnątrzooponowej lub do rdzenia kręgowego należy wykonać po 10–12 godzinach od podania dawki dalteparyny w ramach profilaktyki zakrzepicy. W przypadku pacjentów otrzymujących większe dawki terapeutyczne dalteparyny (np. 100–120 j.m./kg mc. co 12 godzin lub 200 j.m./kg mc. raz na dobę) odstęp czasu powinien wynosić co najmniej 24 godziny.

Jeśli lekarz, zgodnie z oceną kliniczną, zdecyduje o podaniu leków przeciwzakrzepowych w związku ze znieczuleniem zewnątrzooponowym lub podpajęczynówkowym, należy zachować najwyższą czujność i często monitorować stan pacjenta pod kątem wystąpienia przedmiotowych, lub podmiotowych objawów niewydolności neurologicznej, takich jak ból pleców, deficyty czuciowe lub motoryczne (niedoczulica lub osłabienie kończyn dolnych), oraz nieprawidłowej funkcji jelit lub pęcherza moczowego. Pielęgniarki powinny zostać przeszkolone w zakresie wykrywania tego typu objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie informowali pielęgniarkę lub lekarza w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

W przypadku podejrzenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów krwiaka nadoponowego lub podpajęczynówkowego, pilna diagnoza oraz leczenie mogą wymagać przeprowadzenia odbarczenia rdzenia kręgowego.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego FRAGMIN w zapobieganiu zakrzepicy na zastawkach u pacjentów z protezami zastawek serca. Dawki profilaktyczne produktu leczniczego FRAGMIN nie są wystarczające, aby zapobiec zakrzepicy na zastawkach u pacjentów z protezami zastawek serca. Z tego względu, stosowanie produktu leczniczego Fragmin w tym celu nie jest zalecane.

W długoterminowym leczeniu niestabilnej choroby wieńcowej, np. przed rewaskularyzacją, należy rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku zaburzonej czynności nerek (kreatynina osoczkowa > 150  $\mu\text{mol/l}$ ).

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/ $\mu\text{l}$  lub  $\text{mm}^3$ ) małopłytkowości w trakcie stosowania produktu. W każdym przypadku zaleca się przeprowadzenie badania *in vitro* przeciwciał przeciw płytkowych 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).

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.

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.

Heparyna może zmniejszać wydzielanie aldosteronu, prowadząc do hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniejszą kwasicą metaboliczną, zwiększonym stężeniem potasu w osoczu lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Wydaje się, że ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz z czasem leczenia, ale zazwyczaj jest odwracalne. Stężenie potasu w osoczu należy

oznaczać przed rozpoczęciem stosowania heparyny i następnie regularnie monitorować u pacjentów z grupy ryzyka, szczególnie jeśli leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

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).

U pacjentów długotrwale dializowanych otrzymujących produkt FRAGMIN potrzebne jest jedynie kilkukrotne dostosowanie dawki produktu 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.

Nie można wyrazić aktywności biologicznej różnych heparyn drobnocząsteczkowych, heparyny niefrakcjonowanej lub syntetycznych polisacharydów w teście, który pozwala na proste porównanie dawek różnych produktów. W związku z tym ważne jest, żeby zapoznać się z instrukcją stosowania poszczególnych produktów.

Produktu FRAGMIN nie należy podawać domięśniowo. Z powodu ryzyka wystąpienia krwiaka należy unikać domięśniowego podawania innych produktów leczniczych, gdy dawka dobową dalteparyny przekracza 5000 j.m.

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, jednak nie oznacza to, że należy zaprzestać stosowania dalteparyny.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (szczególnie w wieku osiemdziesięciu lat i starszych) może wystąpić zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych po zastosowaniu produktu w dawkach terapeutycznych. Zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.

#### Reakcje alergiczne

Oślonka igły produktu FRAGMIN w ampułko-strzykawkach może zawierać lateks (naturalna guma), który może wywołać ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów z nadwrażliwością na lateks (naturalna guma).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy rozważyć następujące możliwe interakcje produktu FRAGMIN z innymi produktami leczniczymi.

Zwiększenie działania przeciwzkrzepowego dalteparyny sodowej może wystąpić w wyniku równoczesnego podawania produktów wpływających na krzepnięcie krwi, takich jak leki przeciwzkrzepowe, leki przeciw płytkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), antagoniści receptora GP IIb/IIIa, antagoniści witaminy K, leki trombolityczne oraz Dextran. Także jednoczesne podawanie leków cytostatycznych, sulfonpirazonu, probenecydu i kwasu etakrynowego może nasilić przeciwzkrzepowe działanie dalteparyny sodowej.

Zmniejszenie działania przeciwzkrzepowego dalteparyny sodowej może wystąpić w trakcie jednoczesnym stosowaniu leków przeciwhistaminowych, produktów leczniczych zawierających naparstnicę, tetracyklin i kwasu askorbinowego.

Należy zachować szczególną ostrożność, podając dalteparynę sodową w skojarzeniu z lekami z grupy NLPZ lub dużymi dawkami kwasu acetylosalicylowego pacjentom z niewydolnością nerek, ponieważ leki z grupy

NLPZ oraz kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwbólowych/przeciwzapalnych zmniejszają produkcję rozszerzających naczynia prostaglandyn, a w związku z tym przepływ nerkowy krwi i wydalanie nerkowe.

Jeśli brak jest jednak szczególnych przeciwwskazań, pacjentom z niestabilną chorobą wieńcową (niestabilna dusznicza bolesna oraz zawał mięśnia sercowego bez załamka Q) należy podawać małe dawki kwasu acetylosalicylowego.

Wykazano, że heparyna wchodzi w interakcje z dożylnie podawaną nitrogliceryną, penicyliną w dużej dawce, chininą i nikotyną, dlatego nie można wykluczyć takich interakcji dla dalteparyny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Dalteparyna nie przenika przez łożysko. Duża ilość danych uzyskanych z badań kobiet w ciąży (ponad 1000 narażonych) wskazuje na brak wywoływania wad rozwojowych oraz szkodliwego działania na płód/novorodka. Produkt leczniczy FRAGMIN może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Opublikowano dane dotyczące ponad 2000 przypadków (badania, analizy przypadków i opisy przypadków) podawania dalteparyny w okresie ciąży. W porównaniu do niefrakcjonowanej heparyny odnotowano mniejszą tendencję do krwawień oraz zmniejszone ryzyko złamań osteoporotycznych. Największe badanie prospektywne. „Skuteczność Profilaktyki Przeciwzakrzepowej jako Ingerencja w trakcie Ciąży” (ang. *Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*, EThIG) objęło 810 kobiet w ciąży. Opracowano swoisty dla ciąży schemat oceny ryzyka (niskie, wysokie i bardzo wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych) z odpowiednimi dobowymi dawkami dalteparyny w zakresie 50–150 j.m./kg masy ciała (w pojedynczych przypadkach do maksymalnej dawki 200 j.m./kg masy ciała). Obecnie jednak dostępne są jedynie ograniczone, kontrolowane, randomizowane badania dotyczące stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały jakichkolwiek właściwości teratogennych lub toksycznych dla płodu (patrz punkt 5.3).

Znieczulenie zewnątrzoponowe podczas porodu jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet leczonych dużymi dawkami leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.3). Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwotoku, takich jak kobiety w okresie okołoporodowym (patrz punkt 4.4). U kobiet w ciąży w ostatnim trymestrze stwierdzono, iż okres półtrwania anty-Xa dalteparyny wynosi od 4 do 5 godzin.

Odnotowano niepowodzenia terapeutyczne w przypadku kobiet w ciąży z protezami zastawek serca przyjmujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych w postaci heparyny drobnocząsteczkowej. Produkt leczniczy FRAGMIN nie został odpowiednio przebadany pod kątem stosowania u kobiet w ciąży z protezami zastawek serca.

##### **Karmienie piersią**

Niewielkie ilości dalteparyny sodowej przenikają do mleka matki. W jednym badaniu z udziałem 15 kobiet (pomiędzy 3. a 5. dniem laktacji, 2 do 3 godzin po podskórnym podaniu dalteparyny) wykazano, że w mleku matki stężenie czynnika anty-Xa zawiera się w granicach od 2 do 8 % stężenia obecnego w osoczu, stosunek mleko/osocze wynosił <0,025-0,224.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Decyzję o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji/przerwaniu terapii produktem leczniczym FRAGMIN należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii produktem leczniczym FRAGMIN dla kobiety.

##### **Płodność**

Na podstawie bieżących danych klinicznych nie ma dowodu na to, że dalteparyna sodowa wpływa na płodność. Podczas testowania dalteparyny sodowej na zwierzętach odnotowano brak wpływu na płodność, kopulację oraz rozwój około- i poporodowy.



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt FRAGMIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Wystąpienie działań niepożądanych zaobserwowano u około 3% pacjentów leczonych profilaktycznie.

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych uporządkowano według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania: Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Łagodna trombocytopenia (typu I) zwykle odwracalna podczas leczenia
	Nieznana*	Immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez)
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Nieznana*	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana*	Odnotowano krwawienia wewnątrzczaszkowe; niektóre prowadziły do zgonu
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwotok
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana*	Odnotowano krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej; niektóre prowadziły do zgonu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Martwica skóry, przemijające łysienie
	Nieznana*	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Podskórny krwiak w miejscu podania Ból w miejscu podania
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nieznana*	Krwiak podpajęczynówkowy lub nadoponowy

\*(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

Ryzyko krwawienia zależy od dawki. Większość krwawień jest łagodna. Zgłaszano ciężkie krwawienia, w kilku przypadkach prowadzące do zgonu.

Produkty heparyny mogą powodować hipoadsteronizm, co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu. Rzadko, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą, może wystąpić klinicznie znacząca hiperkaliemia.

Długotrwałe stosowanie heparyny wiąże się z ryzykiem osteoporozy. Ryzyka osteoporozy nie można wykluczyć, mimo że nie obserwowano go przy stosowaniu dalteparyny.

#### Dzieci i młodzież:

Szacuje się, iż częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania dalteparyny.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przeciwwskazujące działanie dalteparyny sodowej można zahamować podaniem protaminy (1 mg). 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 przeciwwskrzepowe, heparyna i pochodne  
Kod ATC: B01A B04

Produkt FRAGMIN jest lekiem przeciwwskrzepowym, zawierającym dalteparynę sodową będącą heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego. Przeciwwskrzepowy 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 przeciwwskrzepowe 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  $\geq 4$  dni oraz unieruchomionych w ostatnim czasie ( $\leq 3$  dni) (rozumianych jako pacjenci pozostający w łóżku w ciągu dnia), częstość występowania klinicznie istotnych żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów otrzymujących produkt FRAGMIN była zmniejszona o 45%, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Częstość 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 żylny.

W dużym, międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu wielośrodkowym PROTECT (ang. *Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial*), przeciwwskrzepowe działanie dalteparyny w dawce 5000 j.m. podawanej raz na dobę porównano do heparyny niefrakcjonowanej w dawce 5000 j.m. podawanej dwa razy na dobę u 3746 pacjentów krytycznie chorych z przyczyn medycznych (76%) oraz poddanych zabiegom chirurgicznym, których skierowano na oddział intensywnej terapii (OIOM) na co najmniej 3 dni. Pierwotny punkt końcowy stanowiła proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych co wykazano podczas okresowego badania ultradźwiękowego z kompresją. Około 90% pacjentów wymagało wentylacji mechanicznej. Leczenie produktem było dozwolone przez czas pobytu w oddziale intensywnej terapii przez maksymalnie 90 dni. Średni czas trwania badania produktu w obu grupach wyniósł 7 dni (rozstęp interkwartylowy, 4 do 12). Przeprowadzono zaślepioną ocenę zdarzeń zakrzepowych i krwawień.

Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do epizodów proksymalnej zakrzepicy żył głębokich pomiędzy tymi dwoma grupami (5,1% w grupie pacjentów stosujących dalteparynę oraz 5,8% w grupie pacjentów stosujących heparynę niefrakcjonowaną, współczynnik ryzyka 0,92, 95% CI, 0,68 do 1,23; P=0,57).

Obserwowano znaczące 49% zmniejszenie ryzyka wystąpienia wtórnego punktu końcowego zatorowości płucnej w grupie pacjentów stosujących dalteparynę (bezwzględna różnica 1,0%; 95% CI 0,30 do 0,88; P=0,01).

Nie obserwowano istotnej różnicy pomiędzy dwoma grupami w odsetkach epizodów dużych krwawień (współczynnik ryzyka, 1,00; 95% CI, 0,75 do 1,34; P=0,98) lub śmierci w trakcie pobytu w szpitalu (współczynnik ryzyka, 0,92; 95% CI, 0,80 do 1,05; P=0,21).

#### Dzieci i młodzież:

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dalteparyny u pacjentów pediatrycznych. W przypadku stosowania dalteparyny u tych pacjentów należy kontrolować stężenie czynnika anty-Xa.

W największym prospektywnym badaniu oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i związek między dawką a aktywnością anty-Xa dalteparyny w osoczu w profilaktyce, i leczeniu zakrzepicy żył i tętnic u 48 pacjentów pediatrycznych (Nohe i wsp., 1999).

#### **Nohe i wsp. (1999) Parametry demograficzne i schemat badania**

Schemat badania	Pacjenci	Rozpoznanie	Wskazanie, dawka produktu FRAGMIN, docelowe stężenie anty-Xa, czas trwania		
			Profilaktyka:	Leczenie pierwszej linii:	Leczenie drugiej linii:
Otwarte badanie w jednym ośrodku; (n = 48)	<p><u>Wiek:</u> wcześnieiki od 31. tygodnia do 18 lat</p> <p><u>Płeć:</u> 32 chłopców, 16 dziewczynek</p>	Zakrzepica tętnic lub żył; choroba zarostowa żył płucnych (PVOD); pierwotne nadciśnienie płucne (PPH)	<p>(n = 10)</p> <p>95 ± 52 anty-Xa j.m./kg podskórnym raz na dobę;</p> <p>od 0,2 do 0,4 j.m./ml</p> <p>3-6 miesięcy</p>	<p>(n = 25)</p> <p>129 ± 43 anty-Xa j.m./kg podskórnym raz na dobę;</p> <p>od 0,4 do 1,0 j.m./ml</p> <p>3-6 miesięcy</p>	<p>(n = 13)</p> <p>129 ± 43 anty-Xa j.m./kg podskórnym raz na dobę;</p> <p>od 0,4 do 1,0 j.m./ml</p> <p>3-6 miesięcy</p>

W tym badaniu nie stwierdzono incydentów zakrzepowo-zatorowych u 10 pacjentów otrzymujących dalteparynę w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. U 23 pacjentów otrzymujących dalteparynę w ramach leczenia przeciwzakrzepowego pierwszej linii zakrzepicy tętnic lub żył zaobserwowano pełne udrożnienie u 7/23 (30%), częściowe udrożnienie u 7/23 (30%) i brak udrożnienia u 9/23 (40%). U 8 pacjentów otrzymujących dalteparynę w ramach leczenia przeciwzakrzepowego drugiej linii po pomyślnej trombolizie udrożnienie było zachowane lub nawet zwiększone. U 5 pacjentów otrzymujących dalteparynę w ramach leczenia drugiej linii po nieudanej trombolizie, nie zaobserwowano udrożnienia. Niewielkie krwawienia zaobserwowane u 2/48 dzieci (4%) ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Liczba płytek pacjentów mieściła się w zakresie od 37 000/ $\mu$ l do 574 000/ $\mu$ l. Autorzy powiązali niższą niż prawidłowa liczbę płytek (150 000/ $\mu$ l) z leczeniem immunosupresyjnym. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano spadku liczby płytek wynoszącego  $\geq$  50% wartości początkowej i będącego oznaką trombocytopenii typu 2. indukowanej heparyną (HIT 2). W grupie otrzymującej leczenie profilaktyczne i terapeutyczne, dawki dalteparyny (anty-Xa j.m./kg) wymagane do uzyskania docelowej aktywności anty-Xa (j.m./ml) były odwrotnie proporcjonalne do wieku ( $r^2 = 0,64$ , P = 0,017;  $r^2 = 0,13$ , P = 0,013). Wydaje się, że przewidywalność działania przeciwzakrzepowego w przypadku dawek zależnych od masy ciała jest zmniejszona u dzieci w porównaniu z dorosłymi, prawdopodobnie ze względu na zmienione wiązanie w osoczu (patrz punkt 5.2).

## 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 10000 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 wydalaniu 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.

### Szczególne grupy pacjentów

**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 produktu w organizmie.

### Dzieci i młodzież:

Niemowlęta w wieku poniżej 2 do 3 miesięcy lub o wadze  $< 5$  kg charakteryzują się zwiększonym zapotrzebowaniem na LMWH na kg mc. prawdopodobnie ze względu na ich większą objętość dystrybucji. Innym wytłumaczeniem zwiększonego zapotrzebowania na LMWH na kg masy ciała u małych dzieci może być odmienna farmakokinetyka heparyny i (lub) obniżona ekspresja działania przeciwzakrzepowego heparyny u dzieci w związku ze zmniejszoną aktywnością antytrombiny w osoczu.

## 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 podskórnymi dużymi dawkami, było wystąpienie krwawienia w miejscu wstrzykiwania. Częstość występowania i nasilenie tego niepożądanego działania zależało od wielkości dawki. Nie zaobserwowano kumulowania się wpływu na krwawienia w miejscu wstrzyknięcia.

Powikłania krwotoczne zależały od związanych z dawkowaniem zmian działania przeciwzakrzepowego, oznaczonego 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 działania 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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do wstrzykiwań dostępny jest w ampułko- strzykawce z igłą zawierającą pojedynczą dawkę produktu leczniczego (szkło klasy I) z osłonką igły (guma), korkiem tłoka (guma chlorobutyłowa), tłokiem (polipropylen lub polistyren) z (lub bez) elementu Needle-Trap jako zabezpieczenie. Osłonka igły może zawierać lateks (patrz punkt 4.4).

Element Needle-Trap zapobiega przypadkowym ukłuciom po prawidłowym wstrzyknięciu produktu. Needle-Trap składa się z plastikowej klapki (chwytek) leżącej równolegle wzdłuż igły, solidnie przymocowanej do nalepki na cylindrze strzykawki. Obie te części wspólnie tworzą element Needle-Trap.

Nr	Dawka/Objętość	Rodzaj i zawartość opakowania
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,2 ml 20 ampułko-strzykawk z igłą po 0,2 ml
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,2 ml 20 ampułko-strzykawk z igłą po 0,2 ml
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,3 ml 20 ampułko-strzykawk z igłą po 0,3 ml
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	5 ampułko-strzykawk z igłą po 0,4 ml
5.	12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml	5 ampułko-strzykawk z igłą po 0,5 ml
6.	15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml	5 ampułko-strzykawk z igłą po 0,6 ml
7.	18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml	5 ampułko-strzykawk z igłą po 0,72 ml

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Roztwór należy użyć w ciągu 12 godzin.

W celu zapobieżenia przypadkowym ukłuciom należy wykonać następujące czynności:

Odchylić koniec plastikowej klapki od osłonki igły...



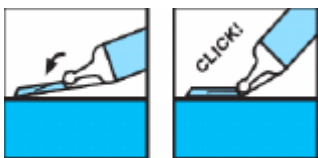
Zdjąć osłonkę igły...



Wstrzykiwać zgodnie z zaleceniami lekarza...



Po wykonaniu wstrzyknięcia, przyłożyć plastikowy chwytak do twardej, stabilnej powierzchni i jedną ręką obracać cylinder strzykawki, wciskając igłę w chwytak, aż zaskoczy i zostanie unieruchomiona (w momencie złapania igły w chwytak słycać kliknięcie). Aby uniemożliwić ponowne użycie igły, należy zginać ją do momentu, aż kąt strzykawki względem wykorzystywanej powierzchni przekroczy 45 stopni.



Należy natychmiast pozbyć się zużytej strzykawki we właściwy sposób.



## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

## 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 I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

<b>Nr</b>	<b>Dawka/Objętość</b>	<b>Data</b>
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	03.07.1998/14.10.2003/29.10.2008
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	03.07.1998/14.10.2003/29.10.2008
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	27.09.2002/27.06.2007/29.10.2008
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	27.09.2002/26.06.2007/29.10.2008
5.	12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml	27.09.2002/27.06.2007/29.10.2008
6.	15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml	27.09.2002/27.06.2007/29.10.2008
7.	18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml	27.09.2002/27.06.2007/29.10.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.10.2020