

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 7361/2015/01-02
7362/2015/01-02
7363/2015/01-02
7364/2015/01-02
7366/2015/01-02
7367/2015/01-02
7368/2015/01-02
7369/2015/01

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 10000 UI/0,4 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 12500 UI/0,5 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 15000 UI/0,6 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 18000 UI/0,72 ml soluție injectabilă
FRAGMIN 25000 UI/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă
0,2 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 2500 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml soluție injectabilă
0,2 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 5000 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml soluție injectabilă
0,3 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 75000 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 10000 UI/0,4 ml soluție injectabilă
0,4 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 10000 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 12500 UI/0,5 ml soluție injectabilă
0,5 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 12500 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 15000 UI/0,6 ml soluție injectabilă
0,6 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 15000 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 18000 UI/0,72 ml soluție injectabilă
0,72 ml soluție injectabilă conțin dalteparină sodică 18000 UI anti-factor Xa
FRAGMIN 25000 UI/ml soluție injectabilă
1 ml soluție injectabilă conține dalteparină sodică 25000 UI anti-factor Xa

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

FRAGMIN 25000 UI (anti-factor Xa)/ml (flacon cu 4 ml soluție) conține 56 mg de alcool benzilic în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 14 mg/ml de alcool benzilic.

FRAGMIN 25000 UI (anti-factor Xa)/ml (flacon cu 4 ml soluție) conține 113,6 mg sodiu per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) care se prezintă clinic ca tromboză venoasă profundă (TVP), al tromboemboliei pulmonare (TP) sau al ambelor.
- Prevenția coagulării în circulația extracorporală în timpul hemodializei sau al hemofiltrării, la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică.
- Profilaxia peri și postoperatorie a trombozelor.
- Profilaxia trombozelor venoase profunde care pot duce la tromboembolie pulmonară la pacienții cu risc pentru complicații tromboembolice și constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute.
- Profilaxia trombozelor în boala coronariană instabilă (angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare ST, cunoscut și sub denumirea de infarct miocardic non-Q).
- Tratamentul de durată al tromboemboliei venoase simptomatice (TEV) și prevenirea recurenței sale la pacienții cu cancer.

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos simptomatic (TEV) la copii, cu vârsta de 1 lună și peste, și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) care se prezintă clinic ca tromboză venoasă profundă (TVP), al tromboemboliei pulmonare (TP) sau al ambelor

Dalteparina se injectează subcutanat (s.c.), fie ca doză unică zilnică, fie de două ori pe zi. Tratamentul simultan cu anticoagulante conținând antagoniști ai vitaminei K poate începe imediat. Tratamentul cu dalteparină se continuă până când valorile activității protrombinice (factorul II, VII, IX și X) au atins valorile terapeutice (de obicei cel puțin 5 zile). Tratamentul se poate efectua și în ambulator, utilizând doze similare celor recomandate în tratamentul intraspitalicesc.

Pentru pacienții cu risc crescut de sângerare, se recomandă ca dalteparina să fie administrată conform schemei de dozare de două ori pe zi.

Adulți

Administrarea în priză unică zilnică

Doza recomandată este de 200 UI/kg de greutate corporală totală s.c. o dată pe zi, până la un maxim de 18000 UI dalteparină. Nu este necesară monitorizarea efectului anticoagulant.

Tabelul 1: Stabilirea dozelor pentru administrarea în priză unică zilnică

Greutate corporală (kg)	Doza de dalteparină (UI)
<46	7500
46-56	10000
57-68	12500
69-82	15000
83 și peste	18000

Abrevieri: UI = Unități internaționale

Administrarea în două prize zilnice

Se poate administra o doză de 100 UI dalteparină/kg s.c. de două ori pe zi. De regulă, monitorizarea efectului anticoagulant nu este necesară, dar aceste investigații trebuie luate în considerare în cazul unor categorii speciale de pacienți (vezi pct. 4.4). Probele de sânge trebuie prelevate când se atinge o activitate anti-factor Xa plasmatică maximă (la 3-4 ore de la injectarea s.c.). Activitatea plasmatică maximă recomandată se înscrie între 0,5 și 1,0 UI anti-factor Xa/ml.

Prevenirea formării de cheaguri în circulația extracorporală în timpul hemodializei și al hemofiltrării, la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică

Dalteparina trebuie administrată în partea arterială a aparatului de dializă sau intravenos (i.v.), alegând regimul adecvat dintre cele descrise în continuare.

- Pacienți cu insuficiență renală cronică și pacienți fără risc hemoragic cunoscut

- Hemodializa și hemofiltrarea care durează maxim 4 ore

O singură injecție *in bolus* poate fi administrată, fie intravenos, fie în partea arterială a sistemului extracorporeal, la începutul procedurii. Doza inițială recomandată este de 5000 UI; alternativ, o doză inițială mai mică poate fi utilizată atunci când este indicată clinic.

Doza inițială de 5000 UI pentru regimul de dozare *in bolus* unic poate fi ajustată de la ședință la ședință, în funcție de rezultatul dializei anterioare; doza poate fi crescută sau scăzută în trepte de 500 sau 1000 UI până la obținerea unui rezultat satisfăcător (vezi pct. 5.1).

Alternativ, se poate administra o injecție i.v. *in bolus* de 30 până la 40 UI/kg greutate corporală totală, urmată de 10 până la 15 UI/kg/h perfuzie i.v.

- Hemodializa și hemofiltrarea care durează mai mult de 4 ore

30-40 UI dalteparină/kg *in bolus* i.v., urmat de 10-15 UI/kg și oră în perfuzie i.v.

- Pacienți cu insuficiență renală acută sau cu risc hemoragic crescut

Se administrează 5-10 UI dalteparină/kg *in bolus* i.v., urmat de 4-5 UI dalteparină/kg și oră în perfuzie i.v. Acești pacienți pot fi mai instabili și pot necesita monitorizarea nivelurilor anti-factor Xa. Activitatea anti-factor Xa plasmatică recomandată este între 0,2 și 0,4 UI/ml.

Atunci când se consideră necesar, se recomandă ca efectul antitrombotic al dalteparinei să fie monitorizat prin analiza activității anti-factorului Xa, utilizând un test adecvat pe substrat cromogenic. Acesta se face deoarece Fragmin are doar un efect moderat de prelungire a analizelor timpului de coagulare precum TTPA sau timpul de trombină (vezi pct. 4.4).

Profilaxia peri și postoperatorie a trombozelor

Dalteparina se administrează subcutanat (s.c.). Monitorizarea efectului anticoagulant nu este, în general, necesară. Dacă se realizează, probele de sânge trebuie prelevate când se ating concentrațiile plasmatice maxime (la 3-4 ore de la injecția subcutanată). De obicei, dozele recomandate determină vârfuri ale activității anti-factor Xa între 0,1 și 0,4 UI/ml.

Chirurgie generală

Se alege regimul adecvat de administrare dintre cele expuse în continuare.

- Pacienți cu risc de complicații tromboembolice

2500 UI dalteparină s.c. cu cel mult două ore înaintea intervenției chirurgicale, iar postoperator 2500 UI dalteparină s.c. în fiecare dimineață, până când pacientul se poate mobiliza (de obicei 5-7 zile sau mai mult).

- Pacienți cu factori suplimentari de risc pentru complicații tromboembolice (de exemplu neoplaziile)

Dalteparina se administrează până când pacientul se poate mobiliza (de obicei 5-7 zile sau mai mult).

1. Inițierea terapiei cu o zi înaintea intervenției chirurgicale: 5000 UI dalteparină s.c. în seara dinaintea intervenției. Postoperator, 5000 UI dalteparină s.c. în fiecare seară.

2. Inițierea terapiei în ziua intervenției chirurgicale: 2500 UI dalteparină s.c. cu cel mult două ore înaintea intervenției și 2500 UI dalteparină după 8-12 ore, dar nu mai devreme de 4 ore de la sfârșitul intervenției. Începând cu ziua consecutivă operației, 5000 UI s.c. în fiecare dimineață.

Chirurgie ortopedică (cum ar fi protezarea de șold)

Se administrează dalteparina până la 5 săptămâni după intervenție, alegând unul din regimurile terapeutice expuse mai jos.

1. Inițierea terapiei preoperator – seara anterioară intervenției chirurgicale

Se recomandă o doză de 5000 UI dalteparină s.c. în seara anterioară intervenției chirurgicale. Postoperator, 5000 UI dalteparină s.c. în fiecare seară.

2. Inițierea terapiei preoperator

În ziua intervenției chirurgicale se recomandă o doză de 2500 UI dalteparină s.c. cu cel mult două ore înaintea intervenției chirurgicale și 2500 UI după 8-12 ore, dar nu mai devreme de 4 ore de la sfârșitul operației. Începând cu ziua următoare, 5000 UI dalteparină s.c. în fiecare dimineață.

3. Inițierea terapiei postoperator

Se recomandă o doză de 2500 UI s.c. la 4-8 ore de la intervenție, dar nu mai devreme de 4 ore de la finalizarea acesteia. Începând cu ziua următoare, 5000 UI s.c. în fiecare zi.

Dacă administrarea preoperatorie a dalteparinei nu este considerată adecvată din cauza faptului că pacientul prezintă risc major de sângerare în timpul intervenției, dalteparina poate fi administrată postoperator.

Profilaxia trombozelor venoase profunde care pot duce la tromboembolie pulmonară la pacienții cu risc pentru complicații tromboembolice și constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute

Se recomandă administrarea unei doze de 5000 UI dalteparină subcutanat (s.c.) o dată pe zi, în general timp de 12 până la 14 zile sau chiar mai mult în cazul pacienților cu mobilitate restricționată. De obicei, monitorizarea efectului anticoagulant nu este necesară.

Profilaxia trombozelor în boala coronariană instabilă (angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare ST)

Se administrează dalteparina în doza recomandată de 120 UI/kg s.c. la fiecare 12 ore, până la o cantitate totală maximă de 10000 UI/12 ore. În cazul în care nu există o contraindicație specifică, se recomandă terapia concomitentă cu acid acetilsalicilic (între 75 și 325 mg/zi). Se continuă tratamentul până când pacientul este stabil din punct de vedere clinic (de obicei cel puțin 6 zile) sau mai mult, dacă medicul consideră că este necesar. Ulterior, se recomandă menținerea tratamentului cu o doză fixă de dalteparină până la efectuarea unei proceduri de revascularizare (cum sunt angioplastiile percutanate [APC] sau intervențiile de by-pass coronarian [BAC]). Perioada totală de tratament nu trebuie să depășească 45 de zile. Doza de dalteparină se alege în funcție de sexul și de greutatea pacientului:

Pentru femeile cu greutatea mai mică de 80 kg și bărbații cu greutatea mai mică de 70 kg, se administrează 5000 UI dalteparină s.c. la fiecare 12 ore.

Pentru femeile cu greutatea mai mare de 80 de kg și bărbații cu greutatea mai mare de 70 de kg, se administrează 7500 UI s.c. la fiecare 12 ore.

Monitorizarea efectului anticoagulant nu este de regulă necesară, dar aceste investigații ar putea fi luate în considerare în cazul unor categorii speciale de pacienți (vezi pct. 4.4). Probele de sânge trebuie prelevate atunci când se atinge activitatea plasmatică anti-factor Xa maximă (la 3-4 ore de la injectarea s.c.). Activitatea anti-factor Xa plasmatică maximă recomandată este cuprinsă între 0,5 și 1 UI/ml.

Tratamentul de durată al tromboemboliei venoase simptomatice (TEV) și prevenirea recurenței sale la pacienții cu cancer

Luna 1

Se recomandă administrarea subcutanat a unei doze de dalteparină de 200 UI/kg o dată pe zi, pentru primele 30 de zile de tratament. Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 18000 UI.

Tabelul 2: Stabilirea dozelor pentru luna 1

Greutate corporală (kg)	Doza de dalteparină (UI)
<46	7500
46-56	10000
57-68	12500

69-82	15000
83 și peste	18000*

*Doza maximă de 18000 UI a fost utilizată la pacienți cântărind până la 132 kg în studiul CLOT.
Abrevieri: UI = Unități internaționale

Lunile 2-6

Se recomandă administrarea subcutanat a unei doze de aproximativ 150 UI/kg o dată pe zi, conform tabelului 3:

Tabelul 3: Stabilirea dozelor pentru lunile 2-6 de tratament

Greutate corporală (kg)	Doza de dalteparină (UI)
≤56	7500
57-68	10000
69-82	12500
83-98	15000
≥99	18000

Durata recomandată a tratamentului este de 6 luni (este inclusă prima lună de tratament cu dalteparină). Relevanța continuării tratamentului dincolo de această perioadă va fi evaluată în conformitate cu raportul individual risc/beneficiu, având în vedere progresia specifică a cancerului. Nu există date disponibile din studiul CLOT cu dalteparină dincolo de 6 luni de tratament.

Ajustarea dozelor

Trombocitopenia indusă de chimioterapie

În cazul trombocitopeniei induse de chimioterapie, cu numărul de trombocite $< 50000/\text{mm}^3$, tratamentul cu dalteparină trebuie întrerupt până ce numărul de trombocite crește peste $50000/\text{mm}^3$.

La un număr de trombocite de $50000-100000/\text{mm}^3$, doza de dalteparină trebuie redusă cu 17-33% față de doza inițială, în funcție de greutatea pacientului (tabelul 4). După ce numărul de trombocite a crescut la $\geq 100000/\text{mm}^3$, se reia administrarea dozei recomandate inițial.

Tabelul 4: Ajustarea dozelor de dalteparină în cazul trombocitopeniei cu valori de $50000-100000/\text{mm}^3$

Greutate corporală (kg)	Doza normală de dalteparină (UI)	Doza redusă de dalteparină (UI)	Reducerea medie a dozei (%)
≤56	7500	5000	33
57-68	10000	7500	25
69-82	12500	10000	20
83-98	15000	12500	17
≥99	18000	15000	17

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale semnificative [creatinină $> 3 \times \text{LSN}$ (limita superioară a valorilor normale)], doza de dalteparină trebuie ajustată pentru a menține concentrația plasmatică activă de 1 UI/ml (în intervalul 0,5-1,5 UI/ml), măsurată la 4-6 ore de la administrarea dalteparinei. Dacă concentrația plasmatică este în afara acestui interval terapeutic, doza de dalteparină trebuie redusă sau, respectiv, mărită, cu 2500 UI, iar concentrațiile plasmatice ale dalteparinei trebuie determinate după cea de-a 3-a sau a 4-a administrare a noii doze. Ajustarea dozei se repetă până când se ajunge la activitatea terapeutică de dalteparină.

Ca indicație, pe baza datelor disponibile din studiul CLOT, valorile medii observate (min, max), între 4 și 6 ore după administrare la pacienții fără insuficiență renală severă, au fost 1,11 UI anti-factor Xa/ml (0,6; 1,88) și respectiv 1,03 UI anti-factor Xa/ml (0,54; 1,70), în săptămânile 1 și 4 de dalteparină 200 UI/kg în priză unică zilnică. Determinările activității anti-factorului Xa au fost efectuate prin metoda cromogenică.

Pentru pacienții cu un risc crescut de sângerare, se recomandă ca dalteparina să fie administrată conform regimului de administrare în două prize zilnice.

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos simptomatic (TEV) la copii, cu vârsta de 1 lună și peste, și adolescenți.

Se recomandă utilizarea unor formulări care nu conțin alcool benzilic la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4). Sunt disponibile formulări fără alcool benzilic.

Se recomandă utilizarea concentrației de 2500 UI/ml pentru a asigura acuratețea dozării pentru cea mai tânără grupă de vârstă. Când este necesară diluarea, aceasta trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 6.6). Pentru copiii sub 3 ani, trebuie utilizată o formulare fără alcool benzilic.

Tratamentul tromboembolismului venos simptomatic la copii și adolescenți

Doza inițială recomandată în funcție de vârsta copiilor este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabelul 5: Doze inițiale la copii și adolescenți cu TEV simptomatic

Grupă de vârstă	Doza inițială
1 lună până la 2 ani	150 UI/kg de două ori pe zi
2 ani până la 8 ani	125 UI/kg de două ori pe zi
8 ani până la 18 ani	100 UI/kg de două ori pe zi

Tabelul 6: Tabel de diluție pediatrică

Vârstă	Concentrația recomandată pentru administrare	Concentrația așa cum este furnizată*	
		10000 UI/ml**	25000 UI/ml**
1 lună - 2 ani	2500 UI/ml	V (soluție injectabilă) + 3V (diluente)	V (soluție injectabilă) + 9V (diluente)
2 ani - 8 ani	10000 UI/ml	Nu este necesară diluarea	V (soluție injectabilă) + 1,5V (diluente)
8 ani - 17 ani	10000 UI/ml	Nu este necesară diluarea	V (soluție injectabilă) + 1,5V (diluente)***

Volumul final pentru injecție trebuie să fie între 0,15 ml și 1,0 ml; dacă este sub/peste acest interval, trebuie preparată o soluție mai puțin/mai mult concentrată pentru administrare.

* Extrageți un volum convenabil (V) de cel puțin 1,0 ml din soluția injectabilă furnizată și apoi adăugați diluent (volumul de diluent este exprimat ca multiplu de V); administrați volumul corect de soluție diluată. Pentru copiii cu greutatea >20 kg, concentrația de 12500 UI/ml poate fi administrată și direct, fără diluare.

** Flaconul multidoză de 25000 UI/ml (flacon cu 4 ml soluție) conține alcool benzilic. Pentru copiii sub 3 ani, trebuie utilizată o formă fără alcool benzilic.

*** Pentru copiii cu greutatea >50 kg, soluția de 25000 UI/ml poate fi, de asemenea, administrată și direct, fără diluare.

FRAGMIN este compatibil cu soluții perfuzabile de clorură de sodiu (9 mg/ml) sau de glucoză (50 mg/ml) în flacoane de sticlă și recipiente din plastic (vezi pct. 6.6).

Monitorizarea activității plasmatice anti-factor Xa la copii

După inițierea tratamentului cu FRAGMIN, nivelul anti-factor Xa trebuie măsurat inițial după prima, a doua sau a treia doză. Probele pentru nivelul anti-factor Xa trebuie extrase la 4 ore după administrare.

Dozele trebuie ajustate în trepte de 25 UI/kg pentru a atinge nivelul țintă de anti-factor Xa între 0,5 UI/ml și 1 UI/ml și nivelul anti-factor Xa măsurat după fiecare ajustare. Doza de întreținere trebuie individualizată în funcție de doza care atinge nivelul țintă de anti-factor Xa colectat la 4 ore după administrare.

Monitorizarea nivelurilor anti-factor Xa trebuie continuată până când este stabilită o doză de întreținere adecvată și continuată periodic pentru a menține nivelul țintă de anti-factor Xa.

La copiii mai mici, se recomandă să se înceapă monitorizarea inițială a nivelului de anti-factor Xa după prima doză și, ulterior, poate fi necesară o monitorizare mai frecventă pentru a dirija ajustările dozei până la atingerea nivelurilor țintă de anti-factor Xa (vezi pct. 5.1 și 5.2).

În cazul unei funcții renale scăzute și sub modificări fiziologice, așa cum este cazul nou născuților, este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice anti-factor Xa.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor antitrombotice, la administrarea FRAGMIN există un risc de hemoragie sistemică. Tratamentul cu doze crescute de FRAGMIN la pacienții care au fost supuși recent unor intervenții chirurgicale trebuie realizat cu precauție. După ce tratamentul este inițiat, pacienții trebuie monitorizați pentru complicații hemoragice. Acest lucru se poate realiza prin examinarea fizică regulată, monitorizarea atentă a drenajului chirurgical și determinarea periodică a hemoglobinei și a anti-factorului Xa.

Siguranța și eficacitatea dalteparinei sodice pentru profilaxia TEV la copii nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent cu privire la profilaxia TEV sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

FRAGMIN a fost utilizat în siguranță la pacienți vârstnici, fără să fie nevoie de ajustarea dozelor.

Mod de administrare

Nu administrați dalteparină pe cale intramusculară. Dalteparina se administrează prin injecție subcutanată pentru toate indicațiile, cu excepția indicației de prevenire a coagulării în sistemul extracorporeal în timpul hemodializei și hemofiltrării, când se administrează fie intravenos, fie în partea arterială a aparatului de dializă.

Copii și adolescenți

FRAGMIN este administrat prin injecție subcutanată, de preferință în țesutul subcutanat abdominal anterolateral sau posterolateral, sau în partea laterală a coapsei la un unghi între 45° și 90°.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea FRAGMIN sunt prezentate la punctul 3 din Prospect.

4.3 Contraindicații

Nu se va administra dalteparină la pacienții care prezintă:

- hipersensibilitate la dalteparină, la alte heparine cu greutate moleculară mică, la heparină sau la produse derivate de porc sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- antecedente confirmate sau suspectate de trombocitopenie mediată imunologic indusă de heparină (tipul II);
- ulcer gastro-duodenal acut sau hemoragie cerebrală, diateză hemoragică cunoscută sau alte hemoragii active;
- coagulopatii grave;
- endocardită septică acută sau sub-acută, revărsat pericardic hemoragic sau revărsat pleural hemoragic;
- traumatisme sau proceduri chirurgicale care au implicat sistemul nervos central, ochii și/sau urechile;
- datorită riscului crescut de sângerare, nu se va administra tratament concomitent cu doze mari de dalteparină (cum ar fi cele necesare în tratamentul trombozei venoase profunde acute, tromboemboliei pulmonare și al bolii coronariene instabile) la pacienții care urmează să fie supuși anesteziei spinale sau epidurale sau oricărei alte proceduri care necesită puncție rahidiană (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc hemoragic

Dalteparina va fi folosită cu precauție la pacienții care au un risc hemoragic potențial mai mare, precum pacienții cu trombocitopenie, tulburări ale funcției plachetare, insuficiență renală și hepatică severă, hipertensiune arterială necontrolată, retinopatie hipertensivă sau diabetică, greutate mai mică de 40 kg, tratament prelungit mai mult de 10 zile, pacienți cărora li se administrează concomitent agenți anticoagu-

lanți/antiplachetari (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în cazul tratamentului cu doze mari de heparină (precum dozele necesare pentru tratamentul trombozelor venoase profunde acute, embolismului pulmonar și bolii coronariene instabile) la pacienți recent operați precum și a altor afecțiuni cu risc ridicat de hemoragie.

Pacienții sub tratament cu hemodializă acută au un interval terapeutic mai îngust și monitorizarea anti-factor Xa trebuie aplicată la această populație.

Anestezie epidurală/rahidiană

Atunci când se efectuează anestezie nevraxială (epidurală/rahidiană) sau puncții rahidiene, pacienții cu tratament anticoagulant, sau care urmează a fi supuși tratamentului anticoagulant cu heparine cu greutate moleculară mică sau heparinoide, pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice, sunt expuși riscului de a dezvolta hematoame intrarahidiene sau epidurale, care pot determina paralizii de durată sau permanente. Riscul pentru aceste accidente crește în cazul montării unui cateter epidural permanent pentru administrarea analgezicului sau dacă se asociază medicamente ce afectează hemostaza, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), inhibitorii plachetari sau alte anticoagulante. De asemenea, riscul pare să crească în cazul puncțiilor rahidiene/epidurale traumatizante sau repetate. Acești pacienți trebuie supravegheați frecvent în vederea depistării semnelor și simptomelor de afectare neurologică atunci când tratamentul anticoagulant este administrat în legătură cu anestezia epidurală/rahidiană, iar dacă acestea sunt observate, este necesară instituirea urgentă a tratamentului (decompresia medulară) (vezi pct. 4.3).

În profilaxia trombozelor, introducerea sau extragerea unui cateter epidural sau spinal trebuie amânată cu 10-12 ore după administrarea dozelor de dalteparină, iar la pacienții care primesc doze mai mari de heparină (precum 100 UI/kg - 120 UI/kg o dată la 12 ore sau 200 UI/kg o dată pe zi) intervalul trebuie să fie de minim 24 de ore.

Dacă un medic decide, pe baza unui raționament clinic, să administreze anticoagulant în contextul unei anestezii epidurale sau spinale, administrarea trebuie realizată cu atenție maximă și monitorizare frecventă pentru a putea detecta orice semne și simptome de afectare neurologică precum: dorsalgii, deficite senzoriale sau motorii (amorțeala și slăbiciunea membrilor inferioare) și disfuncții intestinale sau vezicale. Asistențele medicale trebuie pregătite pentru a detecta astfel de semne și simptome. Pacienții trebuie instruiți să informeze imediat o asistentă medicală sau un medic dacă resimte oricare dintre acestea.

Dacă sunt suspectate semne sau simptome de hematom epidural sau spinal, diagnosticul și tratamentul urgent pot include decompresia coloanei vertebrale.

Nu au fost realizate studii adecvate care să evalueze utilizarea sigură și eficace a FRAGMIN în prevenția trombozelor valvulare la pacienții cu valve cardiace prostetice. Utilizarea FRAGMIN nu poate fi recomandată în acest scop.

În tratamentul de lungă durată a bolii coronariene instabile, de exemplu înainte de revascularizare, în cazul unei funcții renale reduse (creatinină serică > 150 μmol/l), trebuie luată în considerare reducerea dozei.

Sunt disponibile date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tratamentului antitrombotic la pacienții cu tumori cerebrale primare sau metastatice care dezvoltă evenimente tromboembolice concomitente. Există un risc de hemoragie intracraniană letală când se utilizează anticoagulante la această categorie de pacienți. Prin urmare, dacă tratamentul cu dalteparină a fost luat în considerare, acesta trebuie monitorizat cu atenție, cu reevaluare regulată a stării afectării tumorale a creierului și alte riscuri individuale.

Trombocitopenie

Se recomandă ca atât înaintea inițierii tratamentului cu dalteparină, cât și în mod regulat, pe parcursul tratamentului, să se realizeze număratoarea trombocitelor. O atenție specială este necesară în timpul tratamentului cu dalteparină dacă se dezvoltă rapid trombocitopenia și se observă trombocitopenia severă (<100000/μl) în asocieră cu rezultate pozitive sau necunoscute la testele *in vitro* pentru anticorpii antiplachetari în prezența dalteparinei sau a altor heparine cu greutate (masă) moleculară mică și/sau heparină. În ambele situații se recomandă efectuarea unui test *in vitro* de detectare a anticorpilor antiplachetari în prezența heparinei sau a heparinelor cu greutate moleculară mică. Dacă rezultatele acestui

test *in vitro* sunt pozitive sau neconcludente, sau dacă testul nu se poate efectua, tratamentul cu dalteparină trebuie oprit (vezi pct. 4.3).

Dalteparina induce doar o prelungire moderată a TTPA și a timpului de trombină. În consecință, creșterile dozelor bazate pe prelungirea TTPA pot provoca supradozaj și sângerare. Prin urmare, prelungirea TTPA trebuie avută în vedere numai ca test pentru supradozaj.

Monitorizarea concentrației dalteparinei

Monitorizarea efectului anticoagulant al dalteparinei nu este de regulă necesară, dar aceste investigații trebuie luate în considerare în cazul unor categorii speciale de pacienți cum sunt: copiii, pacienții cu insuficiență renală, cei foarte slabi, cu greutatea sub 40 kg sau, dimpotrivă, cu obezitate morbidă, gravidele sau pacienții cu risc crescut de sângerare sau de re-trombozare. Atunci când este necesară monitorizarea, testele de laborator care utilizează un substrat cromogenic sunt considerate metoda de elecție pentru măsurarea concentrației plasmatice a dalteparinei. Nu vor fi folosite pentru evaluare timpul de tromboplastină parțial activată (TTPA) sau timpul de trombină, deoarece aceste teste sunt relativ insensibile la acțiunea dalteparinei. Creșterea dozelor de dalteparină în încercarea de a prelungi TTPA poate determina sângerări (vezi pct. 4.9).

Hiperkaliemie

Heparina și heparinele cu greutate moleculară mică pot determina supresia secreției de aldosteron a glandei suprarenale ducând astfel la hiperkaliemie, în special în cazul pacienților cu diabet zaharat, cu insuficiență renală cronică, cu acidoză metabolică pre-existentă, cu niveluri plasmatice crescute ale potasemiei sau al celor care urmează tratament cu medicamente care economisesc potasiu. Riscul de hiperkaliemie pare să crească cu durata tratamentului, dar este de obicei reversibil. În cazul pacienților aflați la risc, kaliemia trebuie determinată înainte de începerea tratamentului cu heparină și apoi monitorizată în mod regulat, în special dacă tratamentul se prelungește mai mult de aproximativ 7 zile.

Hemodializă

Pacienții care urmează hemodializă acută pot fi mai instabili și necesită o monitorizare a concentrațiilor anti-factor Xa.

Substituirea cu alte medicamente anticoagulante

Dalteparina nu poate fi substituită (unitate pentru unitate) cu heparină nefracționată sau cu alte heparine cu greutate moleculară mică sau cu polizaharide. Fiecare dintre aceste medicamente diferă în ceea ce privește materialul de start, procesul de fabricație, proprietățile fizico-chimice, biologice sau clinice, rezultând diferențe în ceea ce privește identitatea biochimică, doze și, posibil, eficacitate clinică și siguranță. Fiecare dintre aceste medicamente este unic și are propriile sale instrucțiuni de utilizare.

Osteoporoză

Tratamentul de lungă durată cu heparină determină o creștere a riscului de osteoporoză. Cu toate că acest fapt nu a fost observat și în cazul dalteparinei, riscul de osteoporoză nu poate fi exclus.

FRAGMIN nu trebuie administrat intramuscular. Datorită riscului de hematom, injectarea intramusculară a altor medicamente trebuie evitată atunci când doza de dalteparină pentru 24 de ore depășește 5000 UI.

Dacă un pacient cu boală coronariană instabilă (angină instabilă și infarct non-Q) suferă un infarct miocardic, tratamentul trombolitic poate fi considerat necesar. Acest lucru nu înseamnă că tratamentul cu dalteparină trebuie întrerupt, dar riscul de hemoragie crește.

În general, monitorizarea efectului anticoagulant al dalteparinei nu este necesară, dar trebuie luată în considerare la anumite grupe speciale de pacienți, precum copiii și adolescenții, pacienții cu insuficiență renală sau cei cu greutate corporală mică sau cu obezitate morbidă, femeile însărcinate, sau pacienții cu risc crescut de hemoragie sau retromboză.

Copii și adolescenți

Trebuie monitorizată concentrația anti-factorului Xa în timpul inițierii terapiei și după orice ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Administrarea la nou-născuții prematuri de medicamente care conțin ca și conservant alcool benzilic a fost asociată cu sindromul de deprimare respiratorie cu evoluție letală (vezi pct. 4.6).

Nu trebuie utilizate medicamente ce conțin alcool benzilic la copii nou născuți sau prematuri. La sugari și copii cu vârsta de până la 3 ani, alcoolul benzilic poate determina apariția unor manifestări toxice și reacții anafilactoide (vezi pct. 6.1).

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici (în special pacienții cu vârsta ≥ 80 ani) pot avea un risc crescut de complicații hemoragice, la dozele uzuale. Se recomandă monitorizare clinică atentă.

Reacții alergice

Capacul de protecție al acului seringilor preumplute de FRAGMIN poate conține latex (cauciuc natural) ce poate provoca reacții alergice grave la persoanele cu hipersensibilitate la latex (cauciuc natural).

Excipienți

Alcool benzilic

FRAGMIN 25000 UI (anti-factor Xa)/ml (flacon de 4 mL) conține alcool benzilic. Sunt disponibile formulări de FRAGMIN fără alcool benzilic (vezi pct. 6.1).

Conservantul alcool benzilic poate provoca reacții de hipersensibilitate. Administrarea intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave la copii și adolescenți și deces la nou-născuți (sindrom gasping). Deși dozele terapeutice normale ale acestui produs furnizează în mod obișnuit cantități de alcool benzilic care sunt substanțial mai mici decât cele raportate în asociere cu „sindromul gasping”, nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic care poate induce toxicitate.

Formulele care conțin alcool benzilic nu trebuie utilizate la prematuri sau nou-născuți decât dacă este necesar și dacă nu există alte alternative posibile. Nou-născuții prematuri și cu greutate mică la naștere pot avea mai multe șanse de a dezvolta toxicitate. Formulările care conțin alcool benzilic nu trebuie utilizate mai mult de 1 săptămână la copiii cu vârsta sub 3 ani, cu excepția cazului în care este necesar.

Dacă este necesară utilizarea unei formulări de FRAGMIN care conține alcool benzilic, este important să se ia în considerare sarcina metabolică zilnică combinată a alcoolului benzilic din toate sursele, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, precum și la femeile însărcinate sau care alăptează, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Sodiu

FRAGMIN 2500 UI (anti-factor Xa)/0,2 ml, FRAGMIN 5000 UI (anti-factor Xa)/0,2 ml, FRAGMIN 7500 UI (anti-factor Xa)/0,3 ml, FRAGMIN 10000 UI (anti-factor Xa)/0,4 ml, FRAGMIN 12500 UI (anti-factor Xa)/0,5 ml, FRAGMIN 15000 UI (anti-factor Xa)/0,6 ml și FRAGMIN 18000 UI (anti-factor Xa)/0,72 ml conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per seringă preumplută, adică sunt practic „fără sodiu”. Pacienții care urmează diete cu conținut scăzut de sodiu și părinții ai căror copii primesc tratament cu FRAGMIN pot fi informați că aceste formulări de medicamente sunt practic „fără sodiu”.

FRAGMIN 25000 UI (anti-factor Xa)/ml (flacon cu 4 ml soluție) conține 113,6 mg de sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon, echivalent cu 5,68% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament poate fi diluat suplimentar cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 4.2 și pct. 6.6) și acest lucru trebuie luat în considerare în raport cu sodiul total din toate sursele care va fi administrat pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de medicamente care influențează hemostaza, cum ar fi agenții trombolitici, alte anticoagulante, antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibitorii plachetari, antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa, antagoniști ai vitaminei K, citostatice sau dextran, poate amplifica efectul anticoagulant al dalteparinei (vezi

pct. 4.2 „Profilaxia trombozelor în boala coronariană instabilă/angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare ST”).

Deoarece AINS și acidul acetilsalicilic, în doze analgezice/antiinflamatoare, reduc producerea de prostaglandine cu efect vasodilatator, și prin aceasta, irigarea renală și excreția renală, trebuie acordată o atenție deosebită atunci când se administrează dalteparină concomitent cu AINS sau cu doze mari de acid acetilsalicilic la pacienți cu insuficiență renală.

Cu toate acestea, dacă nu există contraindicații specifice, pacienții cu boală coronariană instabilă (angină instabilă și infarct non-Q) trebuie tratați cu doze mici de acid acetilsalicilic.

Deoarece s-a demonstrat că heparina interacționează cu nitroglicerina administrată intravenos, penicilina în doze mari, sulfpirazonă, probenecid, acid etacrinic, medicamente citostatice, chinină, antihistaminice, digitalis, tetraciline, tutun și acid ascorbic, posibilitatea unei interacțiuni nu poate fi exclusă pentru dalteparină.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Dalteparina nu străbate placentă. O cantitate mare de date de la femei gravide (mai mult de 1000 de paciente) au indicat absența toxicității malformative sau fetoneonatale. FRAGMIN poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este clinic necesar.

Dacă dalteparina este utilizată în timpul sarcinii, posibilitatea de vătămare a fătului pare să fie îndepărtată. Totuși, deoarece posibilitatea de vătămare nu poate fi complet exclusă, dalteparina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este în mod clar necesară.

Există mai mult de 2000 de cazuri publicate (studii, serii de cazuri și rapoarte de caz) privind administrarea dalteparinei în timpul sarcinii. În comparație cu heparina nefracționată, s-a raportat o tendință de sângerare mai scăzută și un risc de fractură osteoporotică redus. Cel mai mare studiu prospectiv „Eficacitatea Tromboprofilaxiei ca Intervenție în Timpul Sarcinii”, a inclus 810 femei gravide și a investigat o schemă specifică sarcinii pentru stratificarea riscului (risc de tromboembolism venos scăzut, crescut, foarte crescut) la doze zilnice de dalteparină între 50-150 UI/kg corp (în anumite cazuri de până la 200 UI/kg corp). Cu toate acestea, nu sunt disponibile decât studii randomizate, controlate, limitate privind utilizarea heparinelor cu masă moleculară mică în timpul sarcinii.

Experimentele pe animale nu au indicat proprietăți teratogenice sau fetotoxice ale dalteparinei (vezi pct. 5.3).

Anestezia epidurală în timpul nașterii este absolut contraindicată la femei care se află sub tratament cu anticoagulante în doze mari (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție atunci când sunt tratați pacienți cu risc crescut de hemoragie, precum femei aflate în perioada perinatală (vezi pct. 4.4). La femeile gravide în ultimul trimestru, s-au măsurat timpi de înjumătățire anti-factor Xa pentru dalteparină de 4 până la 5 ore.

FRAGMIN 25000 UI (anti-factor Xa)/ml (flacon cu 4 ml soluție) conține alcool benzilic ca și conservant. Deoarece alcoolul benzilic poate traversa bariera placentară, în timpul sarcinii trebuie folosite formulări de FRAGMIN fără conservant (vezi pct. 4.6).

Au fost raportate eșecuri terapeutice pentru tratamentul cu doze întregi de anticoagulante heparinice cu masă moleculară mică la femei gravide cu valve cardiace protetice. În absența unor informații clare despre dozare, eficacitate și siguranță în această circumstanță, FRAGMIN nu este recomandat pentru a fi utilizat la femei gravide cu valve cardiace protetice.

Alăptare

Datele privind excreția dalteparinei în laptele matern sunt limitate. Un studiu efectuat la 15 femei care alăptau (între 3 și 5 zile de alăptare și la 2-3 ore după ce li s-a administrat dalteparină în scop profilactic) a

detectat o concentrație redusă de dalteparină în laptele matern, de 2 până la 8% din valorile plasmatic, echivalentă cu un raport lapte/plasmă <0,025-0,224. Un efect anticoagulant asupra sugarului pare puțin probabil.

Nu poate fi exclus un risc asupra sugarului. O decizie cu privire la continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu FRAGMIN trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu FRAGMIN pentru mamă.

FRAGMIN 25000 UI (anti-factor Xa)/ml (flacon cu 4 ml soluție) conține alcool benzilic ca și conservant. Deoarece alcoolul benzilic prezent în serul matern este probabil să treacă în laptele uman și poate fi absorbit oral de un sugar care este alăptat, în timpul alăptării trebuie folosite formulări de FRAGMIN fără conservant (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea

Pe baza datelor clinice disponibile, nu există dovezi care să indice că dalteparina afectează fertilitatea. Nu au fost observate efecte asupra fertilității, copulației sau dezvoltării peri și post-natale în cadrul testelor pe animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

FRAGMIN nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 3% dintre pacienții care primiseră tratament profilactic au raportat reacții adverse.

Reacțiile adverse raportate care pot fi asociate dalteparinei sodice sunt prezentate în următorul tabel grupate pe organe, aparate, sisteme și frecvență în următoarele categorii: *frecvente* ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), *cu frecvență necunoscută* (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Organe, aparate, sisteme</i>	<i>Frecvență</i>	<i>Reacții adverse</i>
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie ușoară (tip I), care este de obicei reversibilă în timpul tratamentului
	Frecvență necunoscută	Trombocitopenie indusă de heparină și mediată imunologic (tip II, cu sau fără complicații trombotice)
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Frecvență necunoscută	Reacții anafilactice
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvență necunoscută	Cazuri de hemoragie intracraniană, dintre care unele letale
Tulburări vasculare	Frecvente	Hemoragie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvență necunoscută	Cazuri de sângerare retroperitoneală, dintre care unele letale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea tranzitorie a concentrației de transaminaze
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit
	Rare	Necroză cutanată, alopecie tranzitorie
	Frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Hematom subcutanat la locul injectării Durere la locul injectării
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvență necunoscută	Hematom rahidian sau epidural

Riscul de sângerare este dependent de doză. Majoritatea sângerărilor sunt ușoare. Au fost raportate sângerări severe, unele dintre cazuri fiind letale.

Medicamentele pe bază de heparină pot cauza hipoaldosteronism ce poate duce la o creștere a nivelului plasmatic de potasiu. Rar, pot fi înregistrate hiperkaliemii semnificative clinic, în mod special la pacienții cu insuficiență renală cronică și diabet zaharat (vezi pct. 4.4).

Tratamentul de lungă durată cu heparină a fost asociat cu un risc de osteoporoză. Deși acesta nu a fost observat în cazul dalteparinei, riscul de osteoporoză nu poate fi exclus.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca în cazul adulților. Siguranța administrării de lungă durată a dalteparinei nu a fost stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Efectul anticoagulant indus de dalteparina sodică poate fi inhibat de protamină. Totuși, protamina are o acțiune inhibitorie asupra hemostazei primare și trebuie utilizată doar în urgențe. O doză de 1 mg de protamină neutralizează parțial efectul a 100 UI de dalteparină sodică (deși prelungirea indusă a timpului de coagulare este complet neutralizată, se menține 25 până la 50% din activitatea anti-factor Xa a dalteparinei).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, clasa heparinei, codul ATC: B01AB04

Dalteparina sodică este o heparină fracționată cu masă moleculară mică (valoarea medie a masei moleculare este de 6000 daltoni (variind între 5600 și 6400 daltoni)) produsă dintr-un derivat porcine de heparină sodică.

Mecanism de acțiune

Dalteparina sodică este un agent antitrombotic care acționează în principal prin capacitatea sa de a potența inhibarea factorului Xa și a trombinei de antitrombină. Efectul dalteparinei sodice de potențare a inhibiției factorului Xa este relativ mai mare în raport cu capacitatea ei de a prelungi timpul de coagulare plasmatică (TTPA).

Dat fiind că, în comparație cu heparina, dalteparina sodică are un efect mai redus asupra activării și adeziunii plachetare, acțiunea ei asupra hemostazei primare este limitată. Se consideră că unele dintre proprietățile antitrombotice ale dalteparinei sodice sunt mediate prin efectele asupra pereților vaselor sau prin sistemul fibrinolitic.

Într-un studiu clinic multicentric vast, randomizat, controlat, intitulat PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial - Studiu clinic privind Profilaxia tromboembolismului la pacienții aflați în terapie intensivă), efectul tromboprotectiv al dalteparinei 5000 UI administrată o dată pe zi a fost comparat cu efectul heparinei nefracționate (HNF) 5000 UI administrată de două ori pe zi la 3746 de pacienți în stare critică (76%) sau operați, internați la secția de terapie intensivă (ATI) pe durata a cel puțin 3 zile. Criteriul principal al studiului a fost tromboza venoasă profundă (TVP) proximală a piciorului

determinată pe baza ecografiilor cu compresie periodică. Aproximativ 90% dintre pacienți au necesitat ventilație mecanică. Tratamentul cu medicamentul studiului a fost permis pe durata internării în cadrul ATI, timp de maximum 90 de zile. Durata mediană a administrării medicamentului studiului în ambele grupuri a fost de 7 zile (interval intercvartilic 4-12). A fost efectuată o adjudecare în orb a evenimentelor de tromboză și a celor de hemoragie.

Nu s-a înregistrat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește TVP proximală a piciorului între cele două grupuri (5,1% în cazul grupului cu dalteparină și 5,8% în grupul HNF, indice de risc 0,92; ÎI 95%, 0,68-1,23; P=0,57).

S-a observat o reducere semnificativă, de 49%, în ceea ce privește criteriul secundar de embolism pulmonar (EP) în grupul cu dalteparină (diferență absolută 1,0%; ÎI 95%, 0,30-0,88; P=0,01).

Nu s-a înregistrat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rata hemoragiilor majore (indice de risc 1,0; ÎI 95%, 0,75-1,34; P=0,98) sau a deceselor în spital (indice de risc 0,92; ÎI 95%, 0,80-1,05; P=0,21).

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu randomizat, controlat activ, dublu-orb, la 1501 pacienți supuși intervenției chirurgicale de protezare de șold (Studiul FRAGMIN nord-american), s-a constatat că atât FRAGMIN preoperator, cât și postoperator, au fost superioare warfarinei (vezi tabelul de mai jos). A existat o superioritate numerică pentru FRAGMIN preoperator față de FRAGMIN postoperator. Astfel, la pacienții unde riscul de sângerare este perceput ca fiind prea mare pentru administrarea de FRAGMIN preoperator, pot fi avute în vedere alte modalități de reducere a riscului tromboembolic, cum ar fi administrarea de FRAGMIN postoperator.

Incidența evenimentelor tromboembolice verificate în evaluarea eficacității în populația IT în interval de 6 ± 2 zile postoperator.

Faza 1	Dalteparină preop.		Dalteparină postop.		Warfarină	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
TVP și/sau TP	36/337*	10,9	44/336*	13,1	81/338	24,0
TVP proximală	3/354	0,8	3/358	0,8	11/363	3,0

*p < 0,001 față de warfarină (testul bilateral Cochran-Mantel-Haenszel)

Abrevieri: n/N = număr de pacienți afectați/număr de pacienți cu eficacitate evaluabilă; postop. = tratament cel mai devreme la 4 ore după intervenția chirurgicală; preop. = tratament în interval de 2 ore înainte de intervenția chirurgicală.

Într-un studiu prospectiv randomizat la 3489 pacienți (FRISC II) cu sindroame coronariene acute, strategia invazivă precoce a fost în mod evident superioară strategiei non-invazive.

Într-o analiză post-hoc, utilizarea de durată a FRAGMIN, până în ziua 45, a redus incidența decesului și/sau a IM, comparativ cu placebo, la grupul non-invaziv (revascularizare numai dacă este necesară).

Utilizarea FRAGMIN de peste 8 zile nu a redus semnificativ incidența decesului și/sau a IM, comparativ cu placebo, la pacienții care aveau contraindicații pentru angiografie precoce și revascularizare.

Studiul randomizat, multicentric, controlat, în regim deschis CLOT (comparația randomizată a heparinei cu greutate moleculară mică față de tratamentul anticoagulant oral pentru anticoagularea pe termen lung la pacienții cu cancer cu tromboembolism venos) a comparat dalteparina cu tratamentul anticoagulant oral (ACO) standard pentru tratamentul pe termen lung al tromboembolismului venos (TEV) la 676 pacienți cu boală malignă activă care au prezentat TEV simptomatic acut (tromboză venoasă profundă (TVP) și/sau embolie pulmonară (EP)).

Pacienții au fost randomizați într-unul din două grupuri:

- brațul cu dalteparină a prescris 200 UI/kg și zi, administrat ca injecții subcutanate (s.c.) (maximum 18000 UI/zi), timp de 1 lună, apoi aproximativ 150 UI/kg și zi din a 2-a în a 6-a lună, sau
- brațul VKA a prescris timp de 6 luni (INR țintă 2-3), precedat de dalteparină s.c. 200 UI/kg și zi priză unică zilnică (maximum 18000 UI/zi), timp de 5 până la 7 zile.

Cele mai frecvente diagnostice au fost: tumori ale tractului gastro-intestinal și pancreasului (23,7%), tumori genito-urinare (prostată, testicul, col uterin, uter, ovar și vezică urinară) (21,5%), tumori ale sânului (16,0%), tumori ale plămânilor (13,3%). 10,4% dintre pacienți au avut malignități hematologice; 75,1% dintre pacienți au avut boală metastatică.

Evenimentul TEV indice a fost TVP singură la aproape 70% dintre pacienți și EP, cu sau fără TVP, la 30% dintre pacienți.

Criteriul final principal a fost timpul până la prima recurență a TEV simptomatic (TVP și/sau EP) timp de 6 luni.

În total, 27 pacienți din 338 (8,0%) din brațul cu dalteparină și 53 pacienți din 338 (15,7%) din brațul VKA au prezentat cel puțin unul din evenimentele criteriului final principal compozit. A fost observată o reducere semnificativă cu 52% a riscului de recurență a TEV la 6 luni cu dalteparină (RR= 0,48, Î 95% [0,30-0,77], p=0,0016).

În brațul cu dalteparină, 19 pacienți (5,6%) au prezentat cel puțin un episod de sângerare majoră comparativ cu 12 pacienți (3,6%) în brațul VKA. Probabilitatea cumulată de a prezenta o sângerare majoră la 6 luni a fost de 6,5% și respectiv 4,9%. Orice sângerare a avut loc cu o frecvență mai mare în brațul VKA (18,5% VKA, față de 13,6% dalteparină). Comparația probabilității cumulate a primului episod de sângerare pentru cele 2 tratamente a fost cu semnificație statistică în favoarea tratamentului cu dalteparină (p=0,0487).

Nu a existat o diferență semnificativă a mortalității între cele două grupuri la decesele la 6 și 12 luni (131 față de 137 și 190 față de 194 în brațul cu dalteparină și, respectiv, brațul VKA).

Nu a existat o diferență semnificativă în evaluarea calității vieții între cele două grupuri de tratament.

Într-un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo (PREVENT) la 3706 pacienți cu afecțiuni medicale acute necesitând o spitalizare proiectată de >4 zile, cu imobilizare recentă (<3 zile) (definită ca pacienți imobilizați la pat în timpul perioadelor de trezire), incidența evenimentelor tromboembolice clinic relevante a fost redusă cu 45% la pacienții randomizați să primească Fragmin comparativ cu cei care au primit placebo. Incidența evenimentelor incluzând criteriul final principal a fost de 2,77% comparativ cu 4,96% la pacienții tratați cu placebo (diferența: - 2,19; Î 95%: - 3,57 până la - 0,81; p=0,0015). Prin urmare, în acest studiu a fost observată o reducere a riscului de tromboembolism venos cu însemnătate clinică.

Studiu Parrot (A6301091): Un studiu deschis de fază IIIb, la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 85 de ani, pentru optimizarea tratamentului pentru prevenirea coagulării în sistemul extracorporeal în timpul procedurilor de hemodializă, pentru pacienții cu insuficiență renală cronică.

Tabelul 7: Informații demografice ale studiului și design-ul studiului

Diagnostic	Doza de dalteparină, calea de administrare și durata administrării	Pacienții incluși în studiu
Pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesită 3 sau 4 ședințe de hemodializă (timp de 4 ore sau mai puțin) pe săptămână, fără alte riscuri cunoscute de sângerare	Doză unică în bolus de 5000 UI administrată în partea arterială a dializatorului la începutul procedurii. Această doză poate fi ajustată prin creștere/scădere de 500 UI sau 1000 UI, la discreția investigatorului. Criteriile pentru ajustarea dozei au fost apariția coagulării de gradul 3 sau 4, sângerări minore în timpul hemodializei sau între sesiunile de hemodializă, timpul prelungit de compresie de acces (>10 minute) sau alte evenimente clinice. Durata studiului - pentru maximum 20 de ședințe de hemodializă.	152 pacienți înrolați și tratați Sexul: 106 bărbați, 46 femei

Proporția medie de ședințe de hemodializă reușite (definită ca o ședință de hemodializă care a fost finalizată conform planificării, fără a fi necesară întreruperea prematură din cauza coagulării circuitului de hemodializă) a fost de 99,9% (2774 din 2776 ședințe de hemodializă evaluabile; 50 de ședințe de hemodializă au fost excluse din analiză deoarece efectul dalteparinei sodice nu a putut fi evaluat), cu un IC 95% de 99,7% până la 100,0%. Nicio ședință de hemodializă nu a fost întreruptă prematur din cauza unui eveniment de siguranță de sângerare.

Pentru pacienții care au finalizat cel puțin o ședință de hemodializă, doza de dalteparină a fost ajustată pentru 79 pacienți (52,3%) și 72 pacienți (47,7%) au primit doza fixă standard de 5000 UI per ședință de hemodializă, la toate ședințele de hemodializă.

Nu a existat nicio dovadă de bioacumulare a nivelurilor serice de anti-factor Xa. Doar pentru 2 pacienți, valoarea dinaintea ședinței de hemodializă a fost peste pragul de <0,4 UI/mL la hemodializa 10, dar aceasta a fost rezolvată la ședința 20 de hemodializă.

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos simptomatic (TEV) la copii și adolescenți

Un studiu clinic de fază 2, deschis, multicentric a analizat 38 de copii și adolescenți cu tromboză venoasă profundă acută (TVP) și/sau cu embolie pulmonară (EP), diagnosticate în mod obiectiv (24 băieți; 14 fete), reprezentând 5 grupe de vârstă, cu cancer (N=26) și fără cancer (N=12). Un total de 26 de pacienți au finalizat studiul, iar 12 pacienți au întrerupt prematur tratamentul (4 din cauza evenimentelor adverse, 3 pacienți și-au retras consimțământul și 5 din alte motive). Pacienții au fost tratați cu dalteparină de două ori pe zi timp de până la 3 luni, cu doze inițiale în funcție de vârstă și greutate și folosind un interval de creștere a dozei de 25 UI/kg.

Eficacitatea tratamentului în ceea ce privește regresia, progresia, rezoluția sau nicio modificare a calificativului TEV a fost evaluată prin modalități imagistice la screening și la sfârșitul studiului (EOS). La finalizarea studiului (N=34), 21 (61,8%) pacienți au obținut rezolvarea calificativului TEV; 7 pacienți (20,6%) au prezentat regresie, 2 pacienți (5,9%) nu au prezentat nicio modificare, niciun pacient nu a prezentat progresie și 4 pacienți (11,8%) nu au contribuit cu date pentru această analiză. În plus, 1 pacient (2,9%) a prezentat un nou TEV în timpul studiului.

Dozele medii de dalteparină (UI/kg) necesare pentru a atinge un nivel terapeutic de anti-factor Xa (0,5 până la 1,0 UI/ml) în timpul perioadei de ajustare a dozei de 7 zile sunt prezentate în Tabelul 8. Nivelurile terapeutice de anti-factor Xa (0,5 până la 1,0 UI/mL) au fost atinse în (medie) 2,6 zile. Evenimentele hemoragice la pacienții care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu (N=38) au inclus 1 (2,6%) eveniment de sângerare majoră, 0 (0%) evenimente hemoragice non-majore relevante clinic, 16 (42,1%) evenimente hemoragice minore și 14 (36,8%) pacienți nu au avut evenimente hemoragice.

Tabelul 8: Dozele medii de întreținere de dalteparină (UI/kg) după ajustarea dozei (folosind trepte de 25 UI/kg) asociate cu nivelul terapeutic de anti-factor Xa (0,5 până la 1,0 UI/ml) în funcție de grupa de vârstă (N=34)

Grupa de vârstă	N	Doza mediană (UI/kg)
0 până la mai puțin de 8 săptămâni	0	N/A
Mai mare sau egal cu 8 săptămâni până la mai puțin de 2 ani	2	208
Mai mare sau egal cu 2 ani până la mai puțin de 8 ani	8	128
Mai mare sau egal cu 8 ani până la mai puțin de 12 ani	7	125
Mai mare sau egal cu 12 ani până la mai puțin de 19 ani	17	117

Un studiu clinic prospectiv, multicentric, randomizat, controlat, a evaluat durata terapiei pentru tromboză la 18 copii (0 până la 21 ani) care au primit tratament anticoagulant cu dalteparină de două ori pe zi și a determinat doza de dalteparină per kilogram, necesară pentru a atinge un nivel anti-factor Xa de 0,5-1,0 UI/ml la 4-6 ore după administrarea dozei, pe grupe de vârstă (predefinite ca: sugari <12 luni, copii 1 - <13 ani și adolescenți 13 - <21 ani).

Rezultatele acestui studiu au arătat că dozele terapeutice medii (interval) pe grupe de vârstă au fost următoarele: sugari (n=3), 180 UI/kg (146-181 UI/kg); copii (n=7), 125 UI/kg (101-175 UI/kg) și adolescenți (n=8), 100 UI/kg (91-163 UI/kg).

O analiză retrospectivă a revizuit rezultatele clinice și de laborator ale utilizării profilactice și terapeutice a dalteparinei la copii (0 - 18 ani), într-o singură instituție (Clinica Mayo), pentru tratamentul TEV, în perioada 1 decembrie 2000 până la 31 decembrie 2011.

Au fost analizate datele privind tratamentul unui total de 166 pacienți, 116 pacienți care au primit doze profilactice de dalteparină și 50 pacienți care au primit doze terapeutice. Cei 50 de pacienți care au primit doze terapeutice, fie o dată sau de două ori pe zi, au inclus 13 pacienți cu vârsta sub 1 an și 21 de pacienți cu afecțiuni maligne. Rezultatele au arătat că pacienții cu vârsta sub 1 an au avut nevoie de doze semnificativ mai mari, bazate pe greutate, pentru a atinge niveluri terapeutice de anti-factor Xa, comparativ cu copiii (1-

10 ani) sau adolescenții (>10-18 ani) (unități de doză medie/kg/zi, respectiv 396,6 față de 236,7 și, respectiv, 178,8, $p < 0,0001$).

Din cei 50 de copii tratați în acest studiu retrospectiv, 17 au fost sugari cu vârsta sub 2 ani (vârsta medie 6 luni; 10/17 băieți). Majoritatea sugarilor (12/17) au primit două administrări pe zi, cu o doză inițială medie de dalteparină de 151 UI/kg (interval 85 – 174 UI/kg); 5 sugari au primit o singură administrare pe zi, cu doze similare. Cei 17 sugari au fost tratați timp de 1 până la 3 luni (în medie 2 luni) și rezoluția TEV a avut loc la 82% dintre pacienți; niciunul nu a prezentat complicații hemoragice sau reacții adverse legate de dalteparină.

Profilaxia tromboembolismului venos la copii și adolescenți

Un studiu prospectiv (Nohe et al, 1999) a investigat eficacitatea, siguranța și relația doză-activitate plasmatică anti-factor Xa a dalteparinei în profilaxia și tratamentul trombozei arteriale și venoase la 48 pacienți pediatrici (32 băieți, 16 fete; prematuri de 31 de săptămâni până la 18 ani). Opt copii cu factori de risc pentru tromboză (obezitate, deficit de proteină C, carcinom) au primit dalteparină pentru profilaxia imobilizării și 2 pentru profilaxia cu „risc ridicat” după intervenția chirurgicală cardiacă (grupa I). Treizeci și șase de copii au primit tratament cu dalteparină după evenimente tromboembolice arteriale sau venoase (grupele II-IV). În grupul de tratament, 8/36 de copii (22%) au fost tratați cu dalteparină pentru profilaxia reocluziei în urma tratamentului trombolitic de succes (grupul II), 5/36 (14%) după tratamentul trombolitic inferior eșuată cu rtPA sau urokinază (grupul III) și 23/36 (64%) pentru terapia antitrombotică primară din cauza contraindicațiilor pentru tromboliză (grupul IV).

În acest studiu, 10 pacienți care au primit dalteparină pentru tromboprofilaxie au necesitat o doză de întreținere de 95 ± 52 UI/kg subcutanat (s.c.) o dată pe zi pentru a atinge un nivel de anti-factor Xa de 0,2 până la 0,4 UI/ml, pe o perioadă de 3 până la 6 luni. Nu au apărut evenimente tromboembolice la cei 10 pacienți cărora li s-a administrat dalteparină pentru tromboprofilaxie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută la voluntarii sănătoși, măsurată ca activitate anti-factor Xa, a fost de $87 \pm 6\%$. Creșterea dozei de la 2500 la 10000 UI a dus la creșterea generală a ASC a activității anti-factor Xa, care a fost, proporțional, mai mare cu aproximativ o treime.

Distribuție

Volumul de distribuție a dalteparinei măsurată ca activitate anti-factor Xa a fost de 40-60 ml/kg.

Metabolizare

În urma administrării intravenoase a dozelor de 40 și 60 UI/kg, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de $2,1 \pm 0,3$ și, respectiv, de $2,3 \pm 0,4$ ore. În urma administrării s.c., au fost observați timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent mai mari (3-5 ore), posibil datorati întârzierii absorbției.

Excreție

Dalteparina este excretată în principal pe cale renală; totuși, activitatea biologică a fragmentelor eliminate pe cale renală nu este suficient caracterizată. Sub 5% din activitatea anti-Xa este detectabilă în urină. În urma administrării intravenoase *in bolus* la voluntarii sănătoși a dozelor de 30 și 120 UI dalteparină/kg, clearance-ul plasmatic mediu al dalteparinei ca activitate anti-factor Xa a fost de $24,6 \pm 5,4$ și, respectiv, $15,6 \pm 2,4$ ml/h/kg. Timpii medii de înjumătățire plasmatică prin eliminare corespunzători sunt de $1,47 \pm 0,3$ și de $2,5 \pm 0,3$ ore.

Grupe speciale de populație

Hemodializă

La pacienții cu insuficiență renală cronică care necesită hemodializă, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a activității anti-factor Xa după administrarea intravenoasă a dozei de 5000 UI dalteparină a fost de $5,7 \pm 2$ ore, considerabil mai mare decât valorile observate la voluntarii sănătoși și, de aceea, la acești pacienți este posibilă o acumulare mai mare.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica dalteparinei administrate subcutanat (s.c.) de două ori pe zi, măsurată ca activitate anti-factor Xa, a fost determinată la 89 de copii și adolescenți, cu sau fără cancer, pe baza a două studii clinice și

1 studiu observațional. Farmacocinetica (PK) dalteparinei a fost descrisă de un model cu 1 compartiment cu absorbție și eliminare liniare, iar parametrii PK sunt prezentați în Tabelul 9. După corectarea greutatei corporale, clearance-ul (CL/F) a scăzut odată cu creșterea în vârstă, în timp ce volumul de distribuție la starea de echilibru (V_d/F) a rămas similar. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a crescut odată cu vârsta.

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici ai dalteparinei la copii

Parametru	Naștere < 8 săptămâni	≥ 8 săptămâni până la < 2 ani	≥ 2 ani până la < 8 ani	≥ 8 ani până la < 12 ani	≥ 12 ani până la < 19 ani
Număr de pacienți (N)	6	13	14	11	45
Vârsta medie (interval) (ani)	0,06 (0,04 – 0,14)	0,5 (0,2 – 1,91)	4,47 (2,01 – 7,6)	9,62 (8,01 – 10,5)	15,9 (12,0 – 19,5)
Medie derivată (DS) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Medie derivată (DS) V _d /F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Medie derivată (DS) t _{½β} (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL=clearance; F=biodisponibilitate absolută; DS=deviație standard; t_{½β}=timp de înjumătățire; V_d=volum de distribuție.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

Indiferent de modul de administrare, doza sau durata tratamentului, nu a fost observată organotoxicitate. Nu s-a constatat nici un efect mutagen. Testările la animale nu au relevat embriotoxicitate, fetotoxicitate sau efecte teratogene, nici efecte asupra fertilității, coagulării sau dezvoltării perinatale și postnatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă

Clorură de sodiu, hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml soluție injectabilă

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml soluție injectabilă

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

FRAGMIN 10000 UI/0,4 ml soluție injectabilă

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile

FRAGMIN 12500 UI/0,5 ml soluție injectabilă

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile

FRAGMIN 15000 UI/0,6 ml soluție injectabilă

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile

FRAGMIN 18000 UI/0,72 ml soluție injectabilă

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile

FRAGMIN 25000 UI/ml soluție injectabilă

Alcool benzilic, hidroxid de sodiu sau acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile

Alcoolul benzilic este adăugat cu rol de conservant la prezentarea 25000 UI/ml – flacon multidoză de 4 ml.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 10000 UI/0,4 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 12500 UI/0,5 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 15000 UI/0,6 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 18000 UI/0,72 ml soluție injectabilă

3 ani

FRAGMIN 25000 UI/ml soluție injectabilă

2 ani

După prima deschidere a flaconului - 2 săptămâni.

FRAGMIN 25000 UI/ml (flacon de 4 ml) se diluează cu soluție de clorură de sodiu (9 mg/ml) sau de glucoză (50 mg/ml) la o concentrație de 2500 UI/ml; stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 48 de ore la 25°C, când este păstrat într-o seringă din polipropilenă sau un flacon de sticlă.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere și diluare exclude riscul de contaminare microbială, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polipropilenă), prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,2 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polipropilenă), prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,2 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polipropilenă), prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,3 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 10000 UI/0,4 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polistiren),

prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,4 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 12500 UI/0,5 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polistiren), prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,5 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 15000 UI/0,6 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polistiren), prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,6 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 18000 UI/0,72 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 blistere individuale conținând fiecare o seringă preumplută pentru o singură doză (sticlă tip I), cu capac de protecție a acului (cauciuc), opritor pentru piston (cauciuc clorobutilic), piston (polistiren), prevăzută opțional, pentru siguranță, cu sistem de blocare a acului Needle-Trap, conținând 0,72 ml soluție injectabilă. Capacul de protecție a acului poate conține latex (vezi pct. 4.4).

FRAGMIN 25000 UI/ml soluție injectabilă

Cutie cu un flacon multidoză (sticlă tip I) de capacitate 8 ml, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic, conținând 4 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Când este necesară diluarea la o concentrație de 2500 UI/ml, FRAGMIN poate fi diluat cu soluții perfuzabile de clorură de sodiu (9 mg/ml) sau de glucoză (50 mg/ml), în flacoane de sticlă și recipiente de plastic. Vezi tabelul de diluții de la punctul 4.2.

Se recomandă ca, odată diluată, soluția să fie utilizată imediat (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Instrucțiuni cuprinzătoare pentru administrarea FRAGMIN sunt prezentate la punctul 3 din Prospect.

Utilizarea seringii preumplute fără sistem de blocare a acului Needle-Trap

A se utiliza conform protocolului standard.

Utilizarea seringii preumplute cu sistem de blocare a acului Needle-Trap

A se administra conform protocolului standard.

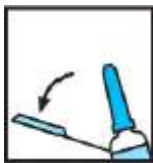
După administrare:

Sistemul de blocare a acului Needle-Trap constă într-un dispozitiv de plastic de prindere a acului care este atașat ferm de eticheta seringii. Împreună, aceste două componente, constituie sistemul de blocare a acului Needle-Trap. Acesta este proiectat în mod special pentru a ajuta la prevenirea înțepării accidentale după administrarea corespunzătoare a medicamentelor injectabile.

Pentru activarea sistemului de blocare a acului Needle-Trap este necesară parcurgerea anumitor etape, prin care acul seringii devine inofensiv după administrarea injecției.

Sistemul de blocare a acului Needle-Trap este atașat de corpul seringii astfel încât porțiunea de plastic (dispozitivul de prindere) ajunge spre vârful acului, aliniat paralel cu acul/capacul de protecție a acului.

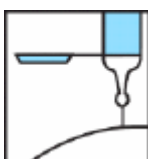
Utilizatorul apucă vârful dispozitivului de plastic de prindere a acului și îl îndoaie îndepărtându-l de capacul de protecție a acului.



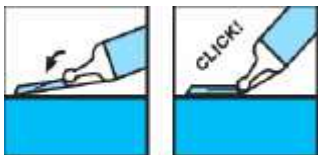
Se scoate capacul de protecție a acului de pe seringă.



Injectia se administrează în mod normal.



Acul este extras din pacient. Sistemul de blocare a acului Needle-Trap se activează prin așezarea dispozitivului de prindere pe o suprafață tare, stabilă și cu o mână pivotând corpul seringii înainte prin sprijinirea în ac, astfel forțând intrarea acului în dispozitivul de prindere unde este blocat (la blocarea acului în dispozitivul de prindere se va auzi un semnal auditiv „click”). Pentru a fi permanent inutilizabil, acul va fi îndoit până când seringă va ajunge la un unghi de 45° față de suprafața plană.



Seringa este îndepărtată apoi în mod corespunzător.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRAGMIN 2500 UI/0,2 ml soluție injectabilă

7361/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7361/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 5000 UI/0,2 ml soluție injectabilă

7362/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7362/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 7500 UI/0,3 ml soluție injectabilă

7363/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7363/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 10000 UI/0,4 ml soluție injectabilă

7364/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7364/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 12500 UI/0,5 ml soluție injectabilă

7366/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7366/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 15000 UI/0,6 ml soluție injectabilă

7367/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7367/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 18000 UI/0,72 ml soluție injectabilă

7368/2015/01 [Seringă preumplută fără sistem de blocare a acului Needle-Trap]

7368/2015/02 [Seringă preumplută cu sistem de blocare a acului Needle-Trap]

FRAGMIN 25000 UI/ml soluție injectabilă

7369/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023