

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФРАГМИН 10 000 IU anti-Xa/0,4 ml инжекционен разтвор
FRAGMIN 10 000 IU anti-Xa/0,4 ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Активно вещество: далтепарин натрий (*dalteparin sodium*)

2.2 Качествен и количествен състав

ФРАГМИН 10 000 IU anti-Xa/0,4 ml – далтепарин натрий 25 000 IU anti-Xa/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

1. Лечение на остра дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.
2. Нестабилни форми на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без елевация на ST-сегмента, наричан още нетрансмурален (non-Q) инфаркт на миокарда).
3. Продължително лечение на симптоматичен венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) (проксимална дълбока венозна тромбоза и/или белодробен емболизъм) за намаляване на рецидивването на ВТЕ при пациенти с рак.
4. Предотвратяване на кръвосъсирването в екстракорпоралната система по време на хемодиализа и хемофилтрация при пациенти с остра бъбречна недостатъчност или хронична бъбречна недостатъчност.
5. Профилактика на тромбозата във връзка с хирургично лечение.
6. Профилактика на тромбозата при пациенти с ограничена подвижност поради остри медицински състояния.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

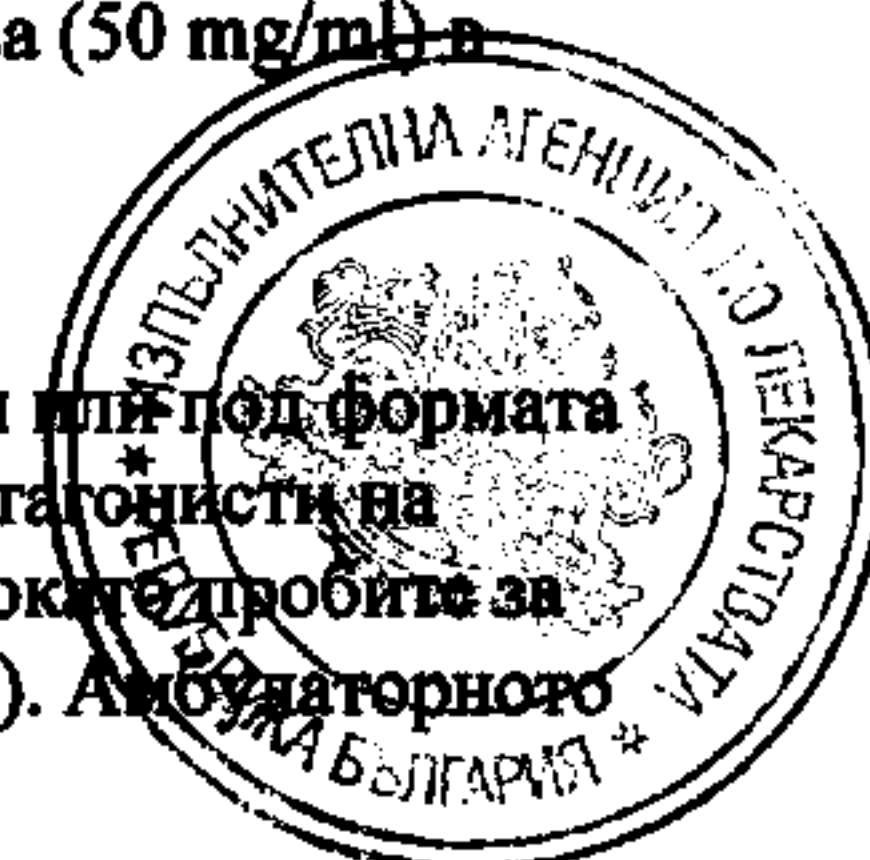
Общи – ДАЛТЕПАРИН НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА ИНТРАМУСКУЛНО.

Съвместимост с разтвори за i.v. приложение - Далтепарин е съвместим с изотоничен инфузионен разтвор на натриев хлорид (9 mg/ml) или изотоничен инфузионен разтвор на глюкоза (50 mg/ml) в стъклени бутилки и пластмасови контейнери.

1. Лечение на остра дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм

Далтепарин се прилага подкожно (s.c.) под формата на еднократна дневна инжекция или под формата на две инжекции дневно. Едновременното антикоагулантно лечение с перорални антагонисти на витамин К може да бъде започнато веднага. Продължете комбинираното лечение, докато пробите за протромбинов комплекс достигнат терапевтични нива (обикновено минимум 5 дена). Амбулаторното

| | |
|--|---------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № ... | 20060638 |
| Разрешение № | 23 023 / 31.07.2013 |
| Одобрение № | 33831 / 23.07.2013 |



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

лечение е възможно, като се използват същите дози, които се препоръчват при лечение в болнични заведения.

- **Приложение веднъж дневно**

200 IU/kg общо телесно тегло s.c. веднъж дневно до максимална доза от 18 000 IU. Не е необходимо проследяване на антикоагулантния ефект.

- **Приложение два пъти дневно**

Като алтернатива може да бъде приложена доза от 100 IU/kg общо телесно тегло два пъти дневно s.c. По принцип не е необходимо проследяване на антикоагулантния ефект, но трябва да се има предвид при специфични групи пациенти (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Пробите за изследване трябва да бъдат вземани по време на максималните плазмени концентрации (3 до 4 часа след s.c. инжекция). Препоръчителните пикови плазмени концентрации са между 0,5 и 1,0 IU anti-Xa/ml.

2. Предотвратяване на кръвосъсирването в екстракорпоралната система по време на хемодиализа и хемофилтрация

Далтепарин се прилага интравенозно (i.v.), като се избира подходящият режим на приложение от посочените по-долу.

- **Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или пациенти без риск от кървене**
При тези пациенти обикновено рядко се налага адаптиране на дозата и поради това не е необходимо често проследяване на нивата на anti-Xa при повечето пациенти. Препоръчителните дози обикновено водят до плазмени нива от 0,5 до 1,0 IU anti-Xa/ml по време на диализа.

- **Хемодиализа и хемофилтрация с продължителност до максимум 4 часа**
Прилага се или i.v. болусна инжекция от 30 до 40 IU/kg общо телесно тегло, последван от i.v. инфузия на 10 до 15 IU/kg/час, или еднократна i.v. болусна инжекция на 5 000 IU.

- **Хемодиализа и хемофилтрация с продължителност над 4 часа**
Прилага се i.v. болусна инжекция от 30 до 40 IU/kg общо телесно тегло, последвана от i.v. инфузия на 10 до 15 IU/kg/час.

- **Пациенти с остра бъбречна недостатъчност или пациенти с висок риск от кървене**
Прилагат се от 5 до 10 IU/kg общо телесно тегло като i.v. болусна инжекция, последвани от i.v. инфузия на 4 до 5 IU/kg/час.

Пациенти, провеждащи остра хемодиализа, имат по-тесни терапевтични граници от пациентите на хронична хемодиализа и техните anti-Xa нива трябва да бъдат стриктно проследявани. Препоръчителните плазмени нива са от 0,2 до 0,4 IU anti-Xa/ml.

3. Профилактика на тромбозата във връзка с хирургично лечение

Прилага се далтепарин подкожно (s.c.). По принцип не е необходимо проследяване на антикоагулантния ефект. При евентуалното му провеждане пробите за изследване трябва да бъдат вземани по време на максималните плазмени нива (3 до 4 часа след s.c. инжекция). Препоръчителните дози обикновено водят до пикови плазмени нива между 0,1 и 0,4 IU anti-Xa/ml.

- **Обща хирургия**

Изберете подходящия режим от изброените по-долу.

- **Пациенти с риск от тромбоемболични усложнения**

2 500 IU s.c. до 2 часа преди операцията и 2 500 IU s.c. всяка сутрин след операцията до раздвижване на пациента (обикновено от 5 до 7 дена или по-дълго).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

- **Пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоемболизъм (напр. злокачествено заболяване)**
Далтепарин се прилага до раздвижване на пациента (обикновено от 5 до 7 дена или по-дълго).
 - **Започване на лечението в деня преди операцията:** 5 000 IU s.c. вечерта преди операцията. След операцията се прилагат по 5 000 IU s.c. всяка вечер.
 - **Започване на лечението в деня на операцията:** 2 500 IU s.c. до 2 часа преди операцията и 2 500 IU s.c. 8 до 12 часа по-късно, но не по-рано от 4 часа след края на операцията. Започвайки от деня след операцията се прилагат по 5 000 IU s.c. всяка сутрин.

- **Ортопедична хирургия (напр. протезиране на тазобедрена става)**
Прилага се далтепарин до 5 седмици след операцията, като се подбира един от изброените по-долу режими.
 - **Започване на лечението преди операция – вечерта преди операцията:** 5 000 IU s.c. вечерта преди операцията. След операцията – 5 000 IU s.c. всяка вечер.
 - **Започване на лечението преди операция – в деня на операцията:** 2 500 IU s.c. до 2 часа преди операцията и 2 500 IU s.c. от 8 до 12 часа след това, но не по-рано от 4 часа след края на операцията. Започвайки от деня след операцията се прилагат 5 000 IU s.c. всяка сутрин.
 - **Започване след операцията:** 2 500 IU s.c. от 4 до 8 часа след операцията, но не по-рано от 4 часа след края на операцията. Започвайки от деня след операцията се прилагат 5 000 IU s.c. всеки ден.

4. Профилактика на тромбозата при пациенти с ограничена подвижност

При пациенти с продължително ограничение на двигателната активност се прилагат 5 000 IU далтепарин подкожно (s.c.) веднъж на ден, обикновено за 12 до 14 дни или по-дълго. По принцип не е необходимо проследяване на антикоагулантния ефект.

5. Нестабилни форми на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без елевация на ST-сегмента)

Прилага се далтепарин 120 IU/kg общо телесно тегло подкожно (s.c.) на всеки 12 часа до максимална доза от 10 000 IU/12 часа. Освен ако не е специално противопоказано, пациентите трябва да получават също и съпътстващо лечение с ацетилсалицилова киселина (75 до 325 mg/ден). Лечението трябва да продължи до клинично стабилизиране на пациента (обикновено поне 6 дена) или по-дълго, ако лекарят счита, че това е от полза. След това се препоръчва удължено лечение с фиксирана доза далтепарин до извършване на реваскуларизационна процедура (напр. перкутанны интервенции [РСИ] или аортокоронарен байпас [CABG]). Общата продължителност на лечението не трябва да надхвърля 45 дена. Дозата на далтепарин се подбира в зависимост от пола и теглото на пациента:

- При жени с телесно тегло под 80 kg и мъже с телесно тегло под 70 kg се прилагат 5 000 IU s.c. на всеки 12 часа.
- При жени с телесно тегло поне 80 kg и мъже с телесно тегло поне 70 kg се прилагат 7 500 IU s.c. на всеки 12 часа.

По принцип не е необходимо проследяване на антикоагулантния ефект, но то трябва да се има предвид при специфични популации от пациенти (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Пробите за изследване трябва да бъдат вземани по време на максималните плазмени нива (3 до 4 часа след s.c. инжекция). Препоръчителните пикови плазмени нива са между 0,5 и 1,0 IU anti-Xa/ml.

6. Продължително лечение на симптоматичен ВТЕ за намаляване рецидивирания ВТЕ при пациенти с рак

- **Месеци 1**



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

Прилага се далтепарин 200 IU/kg общо телесно тегло подкожно (s.c.) един път на ден за първите 30 дни от лечението. Общата дневна доза не трябва да надвишава 18 000 IU дневно.

• **Месеци 2-6**

Далтепарин трябва да се прилага в доза приблизително 150 IU/kg подкожно, един път дневно, като се използват предварително напълнени спринцовки с еднократни дози, както е показано в Таблица 1:

Таблица 1: Определяне на дозировката за месеци 2-6

| Телесно тегло (kg) | Доза далтепарин (IU) |
|--------------------|----------------------|
| ≤ 56 | 7 500 |
| 57 до 68 | 10 000 |
| 69 до 82 | 12 500 |
| 83 до 98 | 15 000 |
| ≥ 99 | 18 000 |

Намаление на дозите при тромбоцитопения, индуцирана от химиотерапия:

Тромбоцитопения – В случай на тромбоцитопения, индуцирана от химиотерапия при брой на тромбоцитите < 50 000/mm³, лечението с далтепарин трябва да бъде прекратено, докато броят на тромбоцитите се възстанови над 50 000/mm³.

При брой на тромбоцитите между 50 000 и 100 000/mm³, дозата на далтепарин трябва да се намали със 17% до 33% от началната доза, в зависимост от теглото на пациента (Таблица 2). След като се възстанови броя на тромбоцитите до ≥ 100 000/mm³, лечението с далтепарин трябва да се възобнови в пълната доза.

Таблица 2: Намаление на дозата на Далтепарин при тромбоцитопения 50 000 – 100 000/mm³

| Телесно тегло (kg) | Доза далтепарин по схема (IU) | Редуцирана доза далтепарин (IU) | Средно намаление на дозата (%) |
|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| ≤ 56 | 7 500 | 5 000 | 33 |
| 57 до 68 | 10 000 | 7 500 | 25 |
| 69 до 82 | 12 500 | 10 000 | 20 |
| 83 до 98 | 15 000 | 12 500 | 17 |
| ≥ 99 | 18 000 | 15 000 | 17 |

Бъбречна недостатъчност – В случай на сигнификантна бъбречна недостатъчност, определена чрез ниво на креатинина > 3 пъти над горна граница на нормата (ГГН), дозата далтепарин трябва да бъде коригирана до поддържаща anti-Xa терапевтично ниво от 1 IU/ml (диапазон от 0,5-1,5 IU/ml), измерено 4-6 часа след инжектиране на далтепарин. Ако anti-Xa нивото е под или над терапевтичния диапазон, дозата далтепарин трябва да се повиши или намали, съответно чрез една от формите на предварително напълнените спринцовки, а измерването на anti-Xa трябва да се повтори след 3-4 нови дози. Това коригиране на дозата се повтаря, докато се достигне терапевтичното anti-Xa ниво.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на далтепарин натрий при деца не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но не може да бъде направена препоръка относно дозировка.

Проследяване на anti-Xa нивата при деца



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

Трябва да се има предвид измерване на максималните anti-Xa нива около 4 часа след прилагане на доза за определени специални популации приемачи ФРАГМИН, като например деца. За терапевтично лечение с дози приемани веднъж дневно, като цяло максималните anti-Xa нива трябва да се поддържат между 0,5 и 1,0 IU/ml измерени 4 часа след прилагане на доза. В случай на слаба и променяща се физиологична бъбречна функция, като например при новородени, се препоръчва стриктно проследяване на anti-Xa нивата. При профилактично лечение anti-Xa нивата трябва да се поддържат като цяло между 0,2-0,4 IU/ml.

Както при всички антитромботични средства, има риск от системно кървене при приложение на ФРАГМИН. Трябва да се обърща особено внимание, при употреба на ФРАГМИН във висока доза при наскоро оперирани пациенти. След започване на лечение пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за усложнено кървене. Това може да се осъществи чрез редовен физикален преглед на пациентите, стриктно наблюдение на хирургическия дренаж и периодични измервания на хемоглобина и определяне на anti-Xa.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към далтепарин или към други нискомолекулни хепарини и/или хепарин, напр. установена преди или подозирана имунологично-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (тип II).

Остра гастродуоденална язва и мозъчен кръвоизлив или друго активно кървене. Сериозно коагулационно нарушение. Остър или под-остър инфекциозен ендокардит. Травми или операции на централната нервна система, очите и ушите.

Епидурална анестезия или спинална пункция са противопоказани при едновременно лечение с високи дози далтепарин (като тези, необходими за лечение на остра дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и нестабилна форма на исхемична болест на сърцето).

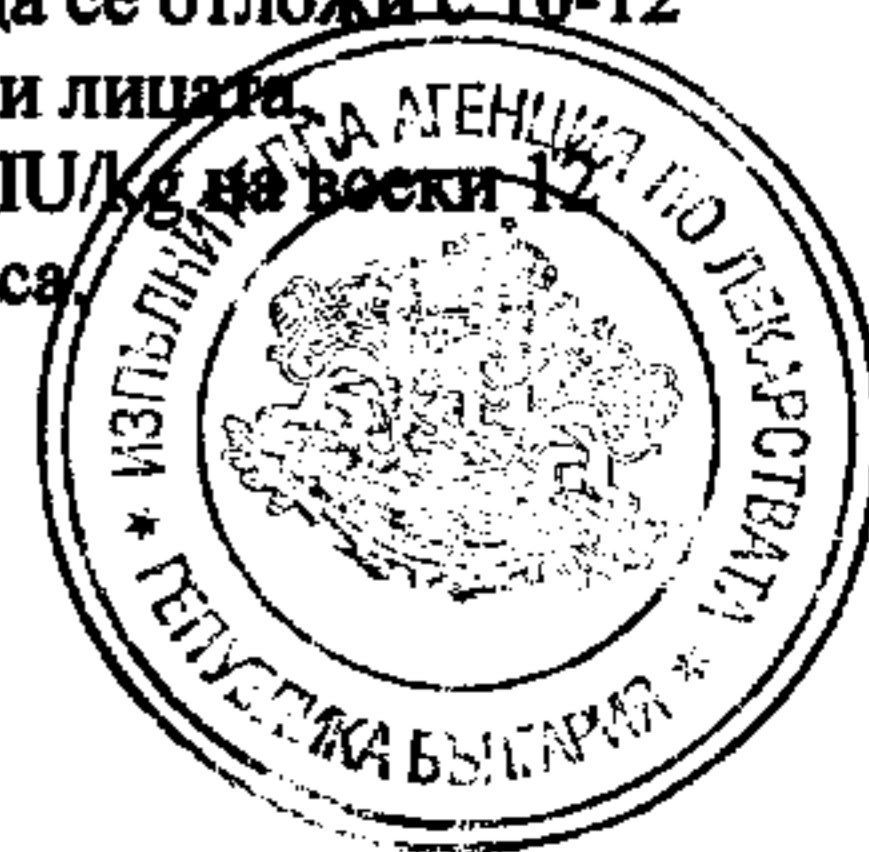
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е да се обърне внимание при тромбоцитопения и тромбоцитни увреждания, тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност, неконтролирана хипертония, хипертонична или диабетна ретинопатия.

Трябва да се обърне внимание и при лечение с високи дози далтепарин (като тези, необходими за лечение на остра дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и нестабилна форма на исхемична болест на сърцето) на наскоро оперирани пациенти и други състояния с подозиран повишен риск от кръвоизлив.

Когато се прилага невроаксиална анестезия (епидурална/спинална анестезия) или спинална пункция, пациентите са в риск от развитие на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до продължителна или трайна парализа. Рискът от тези събития се увеличава при употребата на поставени епидурални катетри или от едновременното приложение на лекарства, влияещи на хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тромбоцитни инхибитори или други антигоагуланти. Рискът също може да се увеличи при травматична или повторна епидурална или спинална пункция. Пациентите трябва да се наблюдават често за признаци и симптоми за неврологично нарушение, когато се прилага антикоагулация във връзка с епидурална/спинална анестезия.

Въвеждането или отстраняването на епидуралния или спиналния катетър трябва да се отложи с 10-12 часа след прилагане на дозите от далтепарин за профилактика на тромбозата, а при лицата получаващи високи терапевтични дози далтепарин (като например 100 IU/kg - 120 IU/kg на всеки 12 часа или 200 IU/kg веднъж дневно), този интервал трябва да бъде най-малко 24 часа.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

В случай, че на базата на клинична преценка лекарят реши да приложи антикоагулация на фона на епидурална или спинална анестезия, необходими са извънредно висока бдителност и често мониториране с цел откриване на всякакви признаци и симптоми на неврологично нарушение, като например болка в гърба, сензорен или моторен дефицит (изтръпване и слабост в долните крайници) и дисфункция на дебелото черво или пикочния мехур. Медицинските сестри трябва да бъдат обучени да откриват такива признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да информират медицинската сестра или клинициста, ако получат някои от тях.

Ако се подозира наличие на епидурален или спинален хематом, спешните диагностични и лечебни дейности може да включват декомпресия на гръбначния мозък.

Липсват адекватни проучвания за оценка на безопасната и ефективна употреба на Фрагмин за превенция на клапна тромбоза при пациенти с протезирани сърдечни клапи. Профилактичните дози на Фрагмин са недостатъчни за превенция на клапна тромбоза при пациенти с протезирани сърдечни клапи. Не се препоръчва употреба на Фрагмин за тази цел.

При продължително лечение на нестабилна форма на исхемична болест на сърцето, като напр. преди ревазулизация, трябва да се обмисли намаление на дозата при намалена бъбречна функция (S-креатинин > 150 $\mu\text{mol/l}$).

Препоръчително е преброяване на тромбоцитите преди започване на лечението с далтепарин и редовно по време на лечението.

Специално внимание е необходимо при бързо развиваща се тромбоцитопения и тежка тромбоцитопения (< 100 000/микролитра), свързана с положителен или неизвестен резултат от *in vitro* тестове при наличие на далтепарин или други нискомолекулни хепарини и/или хепарин.

Проследяване на антикоагулантния ефект на далтепарин по принцип не е необходимо, но трябва да се има предвид при специфични популации пациенти като педиатрични пациенти, такива с бъбречна недостатъчност, много слаби или с болестно затлъстяване, бременни или с повишен риск от кървене или ретромбоза.

Хепарин може да потисне надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, повишен плазмен калий или прием на калий-съхраняващи лекарства. Рискът от хиперкалиемия изглежда се повишава в хода на лечението, но обикновено е обратим. Калият в плазмата трябва да се измерва при рискови пациенти преди започване на терапия с хепарин и да се проследява редовно след това, особено ако лечението продължава над 7 дни.

Времето, необходимо за образуване на съсирек, измерено като активирано парциално тромбoplastиново време (АРТТ), е само удължено до умерена степен от далтепарин. Повишение на дозата с цел да се удължи АРТТ може да доведе до риск от предозиране и кървене. За лабораторно проследяване на ефектите на далтепарин се препоръчват функционални anti-Xa методи.

Пациенти, подложени на хронична хемодиализа, като правило, се нуждаят от по-малко адаптиране на дозата на далтепарин и като резултат по-малко контроли на нивата на anti-Xa. Пациенти, подложени на остра хемодиализа може да са по-нестабилни и трябва да имат по-обстояен мониторинг на anti-Xa нивата.

Биологичната активност на различни нискомолекулни хепарини, нефракциониран хепарин или синтетични полизахариди не може да се представи чрез тест, който да покаже просто сравнение на дозите между различните продукти. Затова е важно да се спазват препоръките за употреба на съответния продукт.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

ФРАГМИН не трябва да се прилага интрамускулно. Поради риск от хематом, интрамускулното инжектиране на други лекарствени продукти трябва да се избягва, когато денонощната доза далтепарин надвиши 5 000 IU.

Ако пациент с нестабилна форма на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без елевация на ST-сегмента, наричан още нетрансмурален (non-Q) инфаркт на миокарда) получи инфаркт на миокарда, тромболитичното лечение може да се счете за необходимо. Това не означава, че лечението с далтепарин трябва да се спре, но се повишава риска от кървене.

Педиатрична популация:

Клиничният опит за употреба при деца е ограничена. Ако далтепарин се прилага при деца нивата на anti-Xa трябва да се проследяват.

Пациенти в старческа възраст (особено пациенти на възраст 80 и повече години) може да имат повишен риск от усложнено кървене в рамките на терапевтичните дози. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на лекарства, повлияващи хемостазата като антикоагулантни агенти, НСПВС, GР Пь/Ша рецепторни антагонисти, витамин К-антагонисти, тромболитици и декстран може да засили антикоагулантния ефект на далтепарин.

Тъй като НСПВС и ацетилсалицилова киселина в аналгетични/противовъзпалителни дози намаляват продукцията на вазодилаторни простагландини и по този начин бъбречния кръвоток и бъбречната екскреция, трябва да се положат специални грижи, когато далтепарин се прилага едновременно с НСПВС или високи дози ацетилсалицилова киселина при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Въпреки това ако няма специфични противопоказания, пациенти с нестабилна форма на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и инфаркт на миокарда без елевация на ST-сегмента, наричан още нетрансмурален (non-Q) инфаркт на миокарда) трябва да се лекуват с ниски дози ацетилсалицилова киселина.

Тъй като хепарин взаимодейства с интравенозния нитроглицерин, високи дози пеницилин, сулфинпиразон, пробенецид и етакринова киселина, цитостатици, хинин, антихистамини, дигиталисови продукти, тетрациклини, цигарен тютюн и аскорбинова киселина, не може да се изключи взаимодействие при далтепарин.

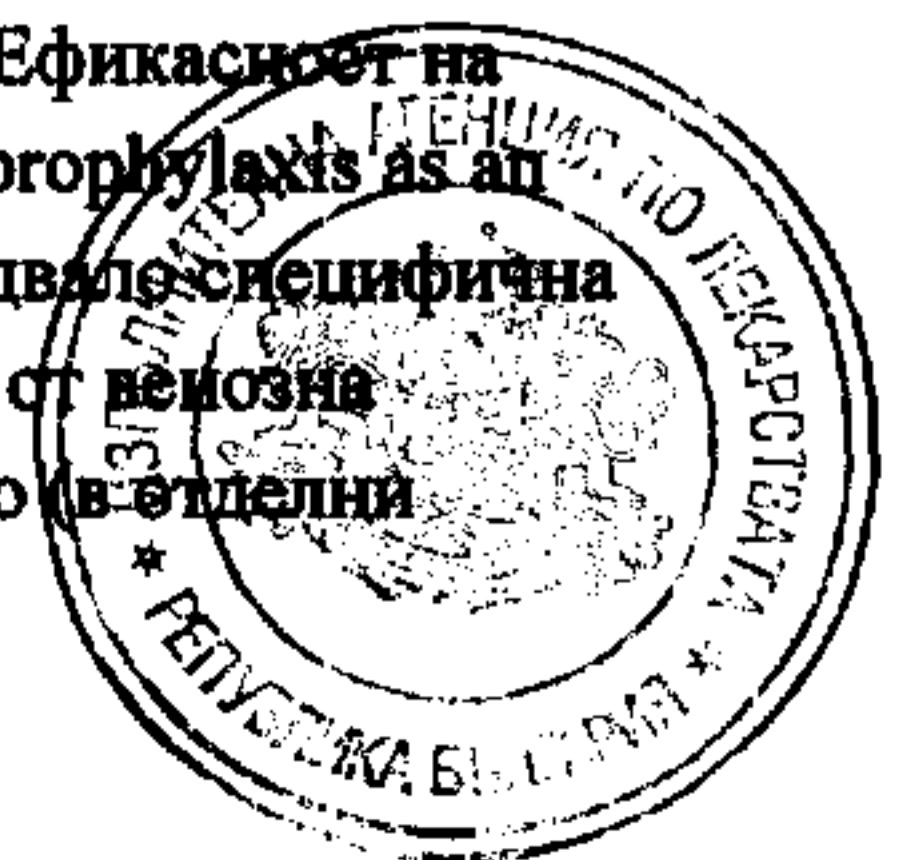
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Далтепарин не преминава през плацентата. Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност. Фрагмин може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

Съществуват над 2000 публикувани съобщения за случаи (от проучвания, поредици от случаи и съобщения за отделни случаи) относно прилагането на далтепарин по време на бременност.

Съобщава се за по-ниска склонност към кървене и намален риск от остепорозни фрактури в сравнение с нефракционирания хепарин. Най-голямото проспективно проучване - Ефикасот на тромбoproфилактичната интервенция по време на бременност (Efficacy of Thromboprohylaxis as an Intervention during Gravidity (EThIG)) е включвало над 810 бременни жени и е изследвало специфична за бременността схема за стратифициране на риска (нисък, висок, много висок риск от венозна тромбоемболия) при дневна доза на далтепарина между 50 – 150 IU/kg телесно тегло (в отделни



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

случаи до максимум 200 IU/kg телесно тегло). Налице са обаче едва ограничен брой рандомизирани, контролирани проучвания върху употребата на нискомолекулен хепарин по време на бременност.

Проучванията при животни не показват тератогенни или фетотоксични свойства за далтепарин (вж. точка 5.3).

Епидуралната анестезия по време на раждане е абсолютно противопоказана при жени, които са били лекувани с високи дози антикоагуланти (вж. точка 4.3). Препоръчва се внимание при лечение на пациенти с повишен риск от хеморагия, като например жени в перинаталния период (вж. точка 4.4). При бременни жени по време на последния триместър е измерен полуживот на anti-Xa далтепарин от 4 до 5 часа.

Неуспех от лечението е съобщаван при бременни жени с протезирани сърдечни клапи, провеждащи антикоагулантно лечение с пълна доза на нискомолекулен хепарин. Липсват адекватни проучвания за употребата на Фрагмин при бременни жени с протезирани сърдечни клапи.

Кърмене

Малки количества далтепарин натрий преминават в кърмата. Засега проучванията показват нива на anti-фактор Ха в кърмата от 2 до 8% от плазмените нива (15 жени, трети до пети ден от кърменето, 2 до 3 часа след подкожно приложение на далтепарин). Антикоагулантен ефект при кърмачето е малко вероятен.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да продължи/да се преустанови кърменето или да продължи/да се преустанови лечението с Фрагмин, като се вземат пред вид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Фрагмин за жената.

Фертилитет

На базата на наличните към момента клинични данни няма доказателства, че далтепарин натрий засяга фертилитета. При проучване на далтепарин натрий при животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета, копулацията и пери- и постнаталното развитие.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Далтепарин не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Около 3% от пациентите, които са имали профилактично лечение съобщават нежелани реакции.

Съобщените нежелани реакции, които вероятно могат да се свържат с далтепарин натрий са изброени в таблицата по-долу, изредени по системо-органен клас и групирани по честота: *чести* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечести* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$).

| <i>Системо-органен клас</i> | <i>Честота</i> | <i>Нежелани лекарствени реакции</i> |
|--|-----------------------|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Чести | Лека тромбоцитопения (тип I), която обикновено е обратима в хода на лечението. |
| | С неизвестна честота* | Имунологично-медирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (тип II, със или без придружаващи тромботични усложнения) |
| Нарушения на имунната система | Нечести | Свръхчувствителност |
| | С неизвестна честота* | Анафилактични реакции |



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

| | | |
|---|-----------------------|---|
| Нарушения на нервната система | С неизвестна честота* | Съобщено е интракраниално кървене, като в някои от случаите то е било фатално |
| Съдови нарушения | Чести | Кървене |
| Стомашно-чревни нарушения | С неизвестна честота* | Съобщавани са ретроперитонеални кръвоизливи, някои от които са били фатални |
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Преходно покачване на трансаминазите |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Редки | Некроза на кожата, преходна алопеция |
| | С неизвестна честота* | Обрив |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Чести | Подкожен хематом на мястото на инжектиране. Болка на мястото на инжектиране. |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции | С неизвестна честота* | Спинален или епидурален хематом |

*(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Рискът от кървене зависи от дозата. Повечето случаи на кървене са леки. Съобщавано е за тежки кръвоизливи, някои от които са били фатални.

Хепариновите продукти могат да причинят хипоалдостеронизъм, който може да доведе до повишен плазмен калий. Рядко може да се прояви клинично значима хиперкалиемия, особено при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и захарен диабет (вж. точка 4.4).

Продължителното лечение с хепарин се свързва с риск от остеопороза. Въпреки че това не е наблюдавано при далтепарин, рискът от остеопороза не може да бъде изключен.

Педиатрична популация:

Счита се, че честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца са същите като при възрастни. Безопасността при дългосрочно прилагане на далтепарин не е установено.

4.9 Предозиране

Антикоагулантният ефект, индуциран от далтепарин натрий, може да бъде инхибиран от протамин (1 mg). Протамин неутрализира предизвиканото от 100 anti-Xa единици далтепарин удължаване на времето за коагулация, докато anti-Xa активността се неутрализира до около 25-50%. Протамин, обаче, има инхибиращо действие върху първичната хемостаза и трябва да се използва само в спешни случаи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, група на хепарина, АТС код: B01AB04

Антитромботичният ефект на далтепарин се дължи на засилване на инхибицията на фактор XII и тромбин. Далтепарин има в най-общ аспект, по-голяма способност да потенцира инхибицията на фактор Ха, отколкото да удължи плазменото време на съсирване (АРТТ). Далтепарин има



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

относително слаб ефект върху функцията и адхезията на тромбоцитите в сравнение с хепарин, вследствие на което има ограничено действие върху първичната хемостаза.

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, група на хепарина, АТС код: B01AB04

Антитромботичният ефект на далтепарин се дължи на засилване на инхибицията на фактор Ха и тромбин. Далтепарин има в най-общ аспект, по-голяма способност да потенцира инхибицията на фактор Ха, отколкото да удължи плазменото време на съсирване (АРТТ). Далтепарин има относително слаб ефект върху функцията и адхезията на тромбоцитите в сравнение с хепарин, вследствие на което има ограничено действие върху първичната хемостаза.

В голямо, международно, рандомизирано, контролирано, многоцентрово проучване PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial – Проучване върху профилактиката на тромбоемболията при критично болни пациенти), тромбoproфилактичният ефект на далтепарин 5 000 IU веднъж дневно е сравняван с ефекта на нефракциониран хепарин (UFH) 5 000 IU два пъти дневно, при 3746 критично болни нехирургични (76%) или хирургични пациенти, лекувани в интензивно отделение (ИО) за минимум 3 дни. Първичният критерий за ефикасност е честотата на проксимална дълбока венозна тромбоза (ДВТ) на долен крайник, определяна чрез периодична компресивна ехография. Около 90% от пациентите, включени в проучването, са били на изкуствена белодробна вентилация. Лечение с проучваните медикаменти е било разрешено за срока на престоя в ИО, но за не повече от 90 дни. Медианната продължителност на лечението с проучваните медикаменти в двете групи е била 7 дни (интерквартилен диапазон от 4 до 12 дни). Тромботичните и хеморагични събития са оценявани от оценители, заслепени за прилаганото лечение.

Не е установена значима разлика между двете групи в честотата на проксимална ДВТ на долен крайник (5,1% в групата с далтепарин и 5,8% в групата с нефракциониран хепарин, при коефициент на риск (hazard ratio) 0,92; 95%CI, от 0,68 до 1,23; P=0,57).

Статистически значимо понижаване на релативния риск от белодробна тромбоемболия (вторичен показател за ефикасност) с 49% се установява в групата с далтепарин (абсолютна разлика 1,0%; 95% CI от 0,30 до 0,88; P=0,01).

Между двете групи няма статистически значима разлика в честотата на случаите с масивно кървене (коефициент на риск (hazard ratio) 1,00; 95% CI от 0,75 до 1,34; P = 0,98) или болничната смъртност (коефициент на риск (hazard ratio) 0,92; 95% CI от 0,80 до 1,05; P = 0,21).

Педиатрична популация:

Има ограничена информация за безопасността и ефикасността при употребата на далтепарин при педиатрични пациенти. Ако далтепарин се използва при такива пациенти, anti-Ха нивата трябва да се проследяват.

Най-голямото проспективно проучване изследва ефикасността, безопасността и връзката на дозата с плазмената anti-Ха активност на далтепарин при профилактика и лечение на артериална и венозна тромбоза при 48 педиатрични пациента (Nohe et al, 1999).

Демография и дизайн на проучването на Nohe et al (1999)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

| Дизайн на проучването | Пациенти | Диагноза | Показния, доза ФРАГМИН, anti-Xa цел, продължителност | | |
|--|---|--|--|---|---|
| Едноцентрово открито проучване; (n = 48) | <p>Възраст: преждевременно родени на 31 седмици до 18-годишни</p> <p>Пол: 32 от мъжки, 16 от женски</p> | Артериална или венозна тромбоза; белодробна венооклузивна болест; първична белодробна хипертония | <p><u>Профилактика:</u></p> <p>(n = 10)</p> <p>95 ± 52 anti-Xa IU/kg подкожно веднъж дневно;</p> <p>0,2 до 0,4 IU/ml</p> <p>3-6 месеца</p> | <p><u>Първична терапия:</u></p> <p>(n = 25)</p> <p>129 ± 43 anti-Xa IU/kg подкожно веднъж дневно;</p> <p>0,4 до 1,0 IU/ml</p> <p>3-6 месеца</p> | <p><u>Вторична терапия:</u></p> <p>(n = 13)</p> <p>129 ± 43 anti-Xa IU/kg подкожно веднъж дневно;</p> <p>0,4 до 1,0 IU/ml</p> <p>3-6 месеца</p> |

В това проучване няма настъпили тромбоемболични събития при 10-те пациента получаващи далтепарин за профилактика на тромбоза. При 23 пациента, на които е прилаган далтепарин за първична антитромботична терапия на артериална или венозна тромбоза, е наблюдавана цялостна реканализация при 7 от 23 пациента (30%), частична реканализация при 7 от 23 пациента (30%) и никаква реканализация при 9 от 23 пациента (40%). При 8 пациента, на които е прилаган далтепарин за вторична антитромботична терапия последвана от успешна тромболиза, реканализацията е поддържана на същото ниво или подобрена. При 5-мата пациента приемащи далтепарин като вторична терапия последваща неуспешна тромболиза, не е наблюдавана реканализация. Минимално кървене, съобщено при 2 от 48 деца (4%), е спряло след намаление на дозата. Броят тромбоцити при пациентите варира от 37 000/микролитра до 574 000/микролитра. Авторите считат, че броят тромбоцити под нормалния (150 000/микролитра) се дължи на имunosупресиращо лечение. Намаление на броя тромбоцити $\geq 50\%$ от първоначалната стойност, симптом за хепарин-индуцирана тромбоцитопения тип 2 (НТТ 2), не се наблюдава при нито един пациент. И за двете групи, тази провеждаща профилактика и тази провеждаща лечение, дозите далтепарин (anti-Xa IU/kg) изискващи да достигнат таргетна anti-Xa активност (IU/ml), са били обратнопропорционални на възрастта ($r^2 = 0,64$, $P = 0,017$; $r^2 = 0,13$, $P = 0,013$). Изглежда възможността за предвиждане на антикоагулантния ефект с дози адаптирани според телесното тегло намалява при деца в сравнение с тази при възрастни, което се дължи вероятно на изменение в свързването с плазмените протеини (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Абсорбция

Абсолютната бионаличност при здрави доброволци, измерена като anti-фактор Ха активност, е $87 \pm 6\%$. Увеличаването на дозата от 2 500 до 10 000 IU води до общо повишение на anti-фактор Ха AUC, която е пропорционално по-висока с около една трета.

Разпределение

Обемът на разпределение на далтепарин anti-фактор Ха активност е 40 до 60 ml/kg.

Метаболизъм

След интравенозни дози от 40 до 60 IU/kg, средният терминален полуживот е $2,1 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,4$ часа, съответно. По-дълги явни терминални полуживоти (3 до 5 часа) са наблюдавани след s.c. дозиране, вероятно поради забавена абсорбция.

Екскреция

Далтепарин се екскретира предимно чрез бъбреците, но биологичната активност на фрагментите, елиминирани през бъбреците, не е добре характеризирани. По-малко от 5% от anti-Xa активността е открита в урината. Средният плазмен клирънс на далтепарин anti-фактор Ха активност при здрави



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

доброволци след еднократни интравенозни болусни дози от 30 и 120 anti-фактор Ха IU/kg е $24,6 \pm 5,4$ и $15,6 \pm 2,4$ ml/час/kg, съответно. Кореспондиращите средни диспозиционни полуживоти са $1,47 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,3$ часа.

Специални популации

Хемодиализа

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изискващи хемодиализа, средният терминален полуживот на anti-фактор Ха активност след еднократна интравенозна доза от 5 000 IU далтепарин е $5,7 \pm 2,0$ часа, т.е. значително по-дълъг от стойностите, наблюдавани при здрави доброволци и затова може да се очаква по-голяма кумулация при тези пациенти.

Педиатрична популация

Новородени по-малки от 2 до 3 месеца или < 5 kg повишават изискванията към нискомолекулни хепарини за килограм, поради своя по-голям обем разпределение. Алтернативно обяснение за повишените изисквания към нискомолекулни хепарини за килограм телесно тегло при малки деца включва промяна във фармакокинетиката на хепарин и/или намалена проява на антикоагулантна дейност на хепарин при деца поради намалени плазмени концентрации на антитромбин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност, нарушения на фертилитета

Резултатите не показват наличие на органна токсичност, независимо от начина на приложение, дозировката или продължителността на лечението. Не са установени мутагенни ефекти. Не са наблюдавани ембриотоксични, фетотоксични или тератогенни ефекти; не са наблюдавани ефекти нито върху фертилитета, копулацията или пери- и постнаталното развитие, когато далтепарин е проучван при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Инжекционният разтвор може да бъде смесван с физиологичен разтвор на NaCl (0,9%) или с изотонични разтвори на глюкоза (5%) в стъклени или пластмасови контейнери. Тъй като съвместимостта на ФРАГМИН с други лекарства не е проучена досега, ФРАГМИН инжекционен разтвор не трябва да се комбинира с друго лекарство.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Спринцовка от стъкло тип I и игла от неръждаема стомана.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ФРАГМИН инжекционен разтвор / FRAGMIN solution for injection

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51,
Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060638

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

Първо разрешаване: 13/11/2006

Подновяване на разрешението за употреба: 15/07/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

