

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FRAGMIN	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
FRAGMIN	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
FRAGMIN	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań
FRAGMIN	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań
FRAGMIN	2 500 j.m. anty-Xa/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego Fragmin 2 500 j.m. anty-Xa/ml (fiolka o objętości 4 ml) zawiera 24,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich.
- Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q).
- Przewlekłe leczenie objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi.
- Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit, i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie.

## Dzieci i młodzież

- Leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca i starszych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli dawka określona dla pacjenta jest niemożliwa do uzyskania za pomocą produktu Fragmin, należy zastosować inne produkty lecznicze.

### *Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich*

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

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

### Podawanie raz na dobę

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

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

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

### Podawanie dwa razy na dobę

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

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

Produkt leczniczy Fragmin należy podawać do linii tętniczej urządzenia dializującego lub dożylnie, wybierając najwłaściwszy z niżej opisanych schematów dawkowania.

#### – **Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek oraz bez stwierdzonego zwiększonego ryzyka krwawienia**

U tych pacjentów konieczne są zazwyczaj niewielkie zmiany dostosowujące dawkę, dlatego u większości z nich nie jest wymagane częste monitorowanie aktywności anty-Xa.

#### – **Hemodializa i hemofiltracja trwające nie dłużej niż 4 godziny**

Na początku zabiegu można podać pojedyncze wstrzyknięcie w bolusie, dożylnie lub do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego. Zalecana dawka początkowa to 5 000 j.m.; alternatywnie można zastosować niższą dawkę początkową, gdy jest to klinicznie wskazane.

Dawkę początkową 5 000 j.m. dla schematu dawkowania pojedynczego bolusa można dostosowywać z sesji na sesję, w oparciu o wynik poprzedniej dializy; dawkę można zwiększać lub zmniejszać stopniowo o 500 lub 1000 j.m. aż do uzyskania zadowalającego efektu (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Alternatywnie można podać dożylną iniekcję bolusową 30 do 40 j.m./kg całkowitej masy ciała, a następnie 10 do 15 j.m./kg mc. na godzinę wlewu dożylnego.

#### – **Hemodializa i hemofiltracja trwająca ponad 4 godziny**

Jednorazowa dożylna iniekcja w bolusie 30 do 40 j.m./kg mc., po czym stosuje się wlew dożylny z szybkością od 10 do 15 j.m./kg mc. na godzinę.

- **Pacjenci z ostrą niewydolnością nerek lub ze zwiększonym ryzykiem krwawienia**  
Dożylna iniekcja bolusowa 5 do 10 j.m./kg mc., a następnie infuzja dożylna 4 do 5 j.m./kg mc. na godzinę. Tacy pacjenci mogą być bardziej niestabilni i mogą wymagać monitorowania poziomu anty-Xa. Stężenie anty-Xa w osoczu powinno mieścić się w zakresie 0,2 – 0,4 j.m./ml.

#### ***Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi***

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

#### Ogólne zabiegi chirurgiczne

Należy wybrać właściwe dawkowanie spośród podanych poniżej.

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

#### Zabieg ortopedyczny (np. zabieg wymiany stawu biodrowego)

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

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

#### ***Profilaktyka ostrej zakrzepicy żył głębokich u pacjentów unieruchomionych z przyczyn medycznych***

Zalecana dawka dalteparyny sodowej wynosi 5 000 j.m. raz na dobę. Leczenie dalteparyną sodową prowadzi się do końca okresu unieruchomienia pacjenta do 14 dni lub dłużej. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne.

#### **Okres podawania**

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów ze znacząco zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, czasowo unieruchomionych z powodu ciężkiej choroby, takiej jak niewydolność serca, niewydolność oddechowa lub ciężkie zakażenie powinna być prowadzona do momentu całkowitego

uruchomienia pacjenta. Okres stosowania jest określany w zależności od stanu pacjenta i zazwyczaj wynosi 14 dni.

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

Na ogół nie jest konieczne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów (patrz punkt 4.4). Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia produktu w osoczu (po 3 do 4 godzinach od wykonania zastrzyku podskórnego). Zalecane maksymalne aktywności w osoczu zawierają się w przedziale od 0,5 do 1,0 j.m. anty-Xa/ml. Zaleca się równoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego (w dawce od 75 do 325 mg na dobę). Podawać produkt leczniczy Fragmin w dawce 120 j.m./kg mc. podskórnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 10 000 j.m. na 12 godzin. Kontynuować leczenie do stabilizacji klinicznego stanu pacjenta (na ogół przez co najmniej 6 dni) lub dłużej, jeżeli lekarz uzna to za korzystne. Następnie zaleca się przedłużone leczenie stałą dawką produktu leczniczego Fragmin do przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji (takiego jak interwencje przez skórne lub przeszczep pomostowy omijający tętnicę wieńcową). Produktu nie należy stosować dłużej niż przez 45 dni. Dawkę produktu leczniczego Fragmin wyznacza się zależnie od płci i masy ciała pacjenta:

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

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

#### **Miesiąc 1**

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

#### **Miesiące 2-6**

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

<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Dawka dalteparyny sodowej (j.m.)</b>
≤ 56	7 500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
≥ 99	18 000

### **Zmniejszenie dawki w przypadku małopłytkowości w przebiegu chemioterapii**

W badaniach klinicznych stosowano następujące zasady dawkowania:

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

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

Masa ciała (kg)	Planowa dawka dalteparyny sodowej (j.m.)	Zredukowana dawka dalteparyny sodowej (j.m.)	Średnia redukcja dawki (%)
≤ 56	7 500	5 000	33
57 - 68	10 000	7 500	25
69 - 82	12 500	10 000	20
83 - 98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

#### Niewydolność nerek

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

#### **Uwaga**

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

#### **Możliwość mieszania z roztworami do wlewów dożylnych**

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

#### **Dzieci i młodzież**

Leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca i starszych.

W celu zapewnienia dokładnego dawkowania w najmłodszej kohorcie wiekowej zalecane jest stężenie 2 500 j.m./ml. Jeśli konieczne jest rozcieńczenie produktu, powinna je wykonać osoba należąca do fachowego personelu medycznego (patrz punkt 6.6). U dzieci w wieku poniżej 3 lat należy stosować postacie produktu niezawierające alkoholu benzylowego.

#### Leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dzieci i młodzieży

W poniższej tabeli przedstawiono dawkę początkową zalecaną u dzieci i młodzieży w zależności od wieku.

**Tabela 2. Dawki początkowe u dzieci i młodzieży z objawową ŻChZZ**

Grupa wiekowa	Dawka początkowa
od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat	150 j.m./kg mc. dwa razy na dobę
od 2 lat do mniej niż 8 lat	125 j.m./kg mc. dwa razy na dobę
od 8 lat do mniej niż 18 lat	100 j.m./kg mc. dwa razy na dobę

**Tabela 3. Tabela rozcieńczeń zalecanych do stosowania u dzieci i młodzieży**

Wiek	Zalecane stężenie produktu do podawania	Stężenie produktu w postaci dostarczonej przez wytwórcę*	
		10 000 j.m./ml	25 000 j.m./ml
od 1 miesiąca do 2 lat	2 500 j.m./ml	V (substancja czynna) + 3V (rozcieńczalnik)	V (substancja czynna) + 9V (rozcieńczalnik)
od 2 do 8 lat	10 000 j.m./ml	Nie ma konieczności rozcieńczania	V (substancja czynna) + 1,5V (rozcieńczalnik)
od 8 do 17 lat	10 000 j.m./ml	Nie ma konieczności rozcieńczania	V (substancja czynna) + 1,5V (rozcieńczalnik)**
<p>Ostateczna objętość do wstrzyknięcia powinna zawierać się w zakresie od 0,15 ml do 1,0 ml; jeśli jest poniżej lub powyżej tego zakresu, należy przygotować (odpowiednio) mniej lub bardziej stężony roztwór do podawania.</p> <p>* Pobrać odpowiednią objętość (V) co najmniej 1,0 ml roztworu produktu w postaci dostarczonej przez wytwórcę, a następnie dodać rozcieńczalnik (objętość rozcieńczalnika jest wyrażona jako wielokrotność V); podać odpowiednią objętość rozcieńzonego roztworu. Dzieciom o masie ciała &gt;20 kg produkt o stężeniu 12 500 j.m./ml można również podawać bezpośrednio, bez rozcieńczania.</p> <p>** Dzieciom o masie ciała &gt;50 kg roztwór 25 000 j.m./ml można również podawać bezpośrednio, bez rozcieńczania.</p>			

Produkt leczniczy Fragmin należy rozcieńczać w roztworach chlorku sodu (9 mg/ml) lub glukozy (50 mg/ml) do infuzji, dostępnych w szklanych butelkach i plastikowych pojemnikach (patrz punkt 6.6).

#### Monitorowanie stężenia anty-Xa u dzieci

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fragmin należy dokonać wstępnego pomiaru stężenia anty-Xa po pierwszej, drugiej lub trzeciej dawce. Próbkę do oznaczania stężenia anty-Xa należy pobierać 4 godziny po podaniu produktu.

Dawkę należy dostosowywać stopniowo, zwiększając ją za każdym razem o 25 j.m./kg mc., tak, aby uzyskać docelowe stężenie anty-Xa w zakresie od 0,5 j.m./ml do 1 j.m./ml. Stężenie anty-Xa należy oznaczać po każdym dostosowaniu dawki. Dawka podtrzymująca powinna być ustalana indywidualnie u każdego pacjenta na podstawie dawki pozwalającej osiągnąć docelowe stężenie anty-Xa oznaczone 4 godziny po podaniu produktu.

Stężenie anty-Xa należy monitorować do czasu ustalenia odpowiedniej dawki podtrzymującej, a następnie okresowo w celu utrzymania docelowego stężenia anty-Xa. U najmłodszych dzieci zaleca się, aby wstępne monitorowanie stężenia anty-Xa rozpocząć po podaniu pierwszej dawki.

W późniejszym okresie może zaistnieć konieczność częstszego monitorowania stężenia anty-Xa w celu stopniowego dostosowania dawki, aż do uzyskania docelowego stężenia anty-Xa (patrz punkty 5.1 i 5.2).

W przypadku niskiej i zmiennej fizjologicznej czynności nerek, np. u noworodków, wskazane jest ściśle monitorowanie stężenia anty-Xa.

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dalteparyny sodowej w profilaktyce ŻChZZ u dzieci. Aktualne dane dotyczące profilaktyki ŻChZZ przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### **Sposób podawania**

Podanie podskórne, dożylnie lub pozaustrojowe (w obiegu dializacyjnym).

### **Produktu leczniczego Fragmin nie należy podawać domięśniowo.**

Dalteparynę podaje się we wstrzyknięciu podskórnym we wszystkich wskazaniach, z wyjątkiem zapobiegania krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy i hemofiltracji, gdzie podaje się ją dożylnie lub do linii tętniczej dializatora.

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Fragmin podaje się podskórnie pod kątem od 45° do 90°, najlepiej do tkanki podskórnej, przednio-bocznej lub tylno-bocznej ściany brzucha lub bocznej części uda. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Fragmin przedstawiono w punkcie 3. ulotki dołączonej do opakowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego Fragmin nie należy stosować u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- nadwrażliwość na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową i (lub) heparynę niefrakcjonowaną, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- potwierdzona lub podejrzewana małopłytkowość poheparynowa na tle immunologicznym;
- czynne krwawienie np. z przewodu pokarmowego lub naczyń mózgu;
- zaburzenia krzepnięcia o ciężkim przebiegu;
- ostre lub podostre bakteryjne zapalenie wsierdza;
- niedawno przebyte urazy lub zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, oczu i (lub) uszu.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Fragmin należy stosować ostrożnie u pacjentów z: małopłytkowością, zaburzeniami czynności płytek, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, nieleczonym lub niereagującym na leczenie nadciśnieniem tętniczym lub retinopatią nadciśnieniową, lub cukrzycową. Duże dawki dalteparyny sodowej, takie jak dawki konieczne w przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub niestabilnej

choroby wieńcowej należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy niedawno przebyli zabieg chirurgiczny lub inne choroby mogące zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku.

Jednoczesne stosowanie z lekami wpływającymi na hemostazę, takimi jak leki trombolityczne, inne leki przeciwzakrzepowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory płytek krwi lub dekstran, może nasilać działanie przeciwzakrzepowe dalteparyny i nie jest zalecane. Należy zachować odpowiednią ostrożność w szczególności w przypadku zmiany terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.5).

W przypadku znieczulenia rdzeniowego (zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego) lub nakłucia lędźwiowego pacjenci otrzymujący takie leki przeciwzakrzepowe, jak heparyny drobnocząsteczkowe lub heparynoidy, w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, są zagrożeni powstaniem krwiaka nadoponowego lub podpajęczynówkowego, który może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku wprowadzania na stałe cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej w celu podawania leków znieczulających, oraz w razie równoczesnego stosowania leków wpływających na hemostazę, takich jak NLPZ, leki hamujące czynność płytek i inne leki przeciwzakrzepowe. Wydaje się, że traumatyzujące lub powtarzane nakłucie zewnątrzoponowe, lub lędźwiowe również zwiększa to ryzyko. Pacjentów takich należy obserwować, często sprawdzając ich stan biorąc pod uwagę objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zmianach neurologicznych. Wprowadzanie lub usuwanie cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej lub do rdzenia kręgowego należy wykonać po 10–12 godzinach od podania dawki dalteparyny w ramach profilaktyki zakrzepicy. W przypadku pacjentów otrzymujących większe dawki terapeutyczne dalteparyny (np. 100–120 j.m./kg mc. co 12 godzin lub 200 j.m./kg mc. raz na dobę) odstęp czasu powinien wynosić co najmniej 24 godziny.

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

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

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

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

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

Szczególne ostrożności konieczne są w przypadkach szybko postępującej lub ciężkiej (mniej niż 100 000/ $\mu\text{l}$  lub  $\text{mm}^3$ ) małopłytkowości w trakcie stosowania produktu. W każdym przypadku zaleca się przeprowadzenie badania *in vitro* przeciwciał przeciw płytkowych w obecności heparyny

niefrakcjonowanej lub heparyn drobnocząsteczkowych. Gdyby wynik tego badania był dodatni lub niejednoznaczny, bądź też w przypadku niewykonania takiego badania, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Fragmin (patrz punkt 4.3).

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

Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego dalteparyny sodowej nie jest konieczne, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów, np. u pacjentów pediatrycznych, osób z niewydolnością nerek lub pacjentów z dużą niedowagą lub otyłością, kobiet ciężarnych, lub u osób narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia lub nawrotu zakrzepicy.

Heparyna może zmniejszać wydzielanie aldosteronu, prowadząc do hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniejszą kwasicią metaboliczną, zwiększonym stężeniem potasu w osoczu lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Wydaje się, że ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz z czasem leczenia, ale zazwyczaj jest odwracalne. Stężenie potasu w osoczu należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania heparyny i następnie regularnie monitorować u pacjentów z grupy ryzyka, szczególnie jeśli leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

Za metodę z wyboru pomiaru aktywności anty-Xa uważa się oznaczenia laboratoryjne z użyciem substratu chromogenego. Nie należy stosować czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ani czasu trombinowego, ze względu na to, że badania te są względnie niewrażliwe na aktywność dalteparyny sodowej. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Fragmin w celu wydłużenia APTT może doprowadzić do krwawienia (patrz punkt 4.9).

U pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy z nagłych wskazań, zakres stosowanych dawek jest mniejszy i konieczne jest monitorowanie aktywności anty-Xa.

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

Produktu leczniczego Fragmin nie należy podawać domięśniowo. Z powodu ryzyka wystąpienia krwiaka należy unikać domięśniowego podawania innych produktów leczniczych, gdy dawka dobową dalteparyny przekracza 5 000 j.m.

Jeśli u pacjenta z niestabilną chorobą wieńcową tj. z niestabilną dławicą lub zawałem serca bez załamka Q, wystąpi pełnościenny zawał serca, wskazane może być leczenie trombolityczne. Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Fragmin i leku trombolitycznego zwiększa ryzyko krwawień, jednak nie oznacza to, że należy zaprzestać stosowania dalteparyny.

#### *Dzieci i młodzież*

Stężenie czynnika anty-Xa należy monitorować na początku leczenia i po każdym dostosowaniu dawki (patrz punkt 4.2).

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci z zakrzepicą żył i zatok mózgu, u których występuje zakażenie OUN. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dalteparyną należy dokładnie ocenić ryzyko krwawienia.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### Reakcje alergiczne

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

### Specjalne ostrzeżenia dotycząc substancji pomocniczych

#### **Sód**

Produkty lecznicze Fragmin 2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml, Fragmin 5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml, Fragmin 7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml i Fragmin 10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy produkty uznaje się za „wolne od sodu”.

Produkt leczniczy Fragmin 2 500 j.m. anty-Xa/ml (fiolka o objętości 4 ml) zawiera 24,2 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,21% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy może być dalej rozcieńczany roztworami zawierającymi sód (patrz punkty 4.2 oraz 6.6) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

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

Należy rozważyć następujące możliwe interakcje produktu leczniczego Fragmin z innymi produktami leczniczymi.

### Leki zwiększające działanie dalteparyny

Zwiększenie działania przeciwzkrzepowego dalteparyny sodowej może wystąpić w wyniku równoczesnego podawania produktów wpływających na funkcje hemostatyczne, takich jak inne leki przeciwzkrzepowe, leki przeciwplatekcyjne, leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), antagoniści receptora GP IIb/IIIa, antagoniści witaminy K oraz dekstran. Także jednoczesne podawanie leków cytostatycznych, sulfpirazonu, probenecydu i kwasu etakrynowego może nasilić przeciwzkrzepowe działanie dalteparyny sodowej (patrz punkt 4.4).

Należy zachować szczególną ostrożność, podając dalteparynę sodową w skojarzeniu z lekami z grupy NLPZ lub dużymi dawkami kwasu acetylosalicylowego pacjentom z niewydolnością nerek, ponieważ leki z grupy NLPZ oraz kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwbólowych/przeciwzapalnych zmniejszają produkcję rozszerzających naczynia prostaglandyn, a w związku z tym przepływ nerkowy krwi i wydalanie nerkowe.

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

### Leki zmniejszające działanie dalteparyny

Jednoczesne stosowanie dalteparyny z andeksanetem alfa może zmniejszać skuteczność dalteparyny. Wykazano, że andeksanet alfa, rekombinowany zmodyfikowany ludzki czynnik krzepnięcia Xa stosowany do odwrócenia działania antykoagulacyjnego apiksabanu lub rywaroksabanu, wiąże się z antytrombiną III (ATIII) związaną z heparyną i może zmniejszać działanie przeciwzkrzepowe dalteparyny.

Zmniejszenie działania przeciwzkrzepowego dalteparyny sodowej może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwhistaminowymi, produktami leczniczymi zawierającymi napatrnicę, tetracyklinami i kwasem askorbinowym.

### Inne interakcje

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

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

### Płodność

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

### Ciąża

Dalteparyna nie przenika przez łożysko. Duża ilość danych uzyskanych z badań kobiet w ciąży (ponad 1 000 narażonych) wskazuje na brak wywoływania wad rozwojowych oraz szkodliwego działania na płód/novorodka. Produkt leczniczy Fragmin może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Opublikowano dane dotyczące ponad 2 000 przypadków (badania, analizy przypadków i opisy przypadków) podawania dalteparyny w okresie ciąży. W porównaniu do niefrakcjonowanej heparyny odnotowano mniejszą tendencję do krwawień oraz zmniejszone ryzyko złamań osteoporotycznych. Największe badanie prospektywne. „Skuteczność Profilaktyki Przeciwwzakrzepowej jako Ingerencja w trakcie Ciąży” (ang. *Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*, EThIG) objęło 810 kobiet w ciąży. Opracowano swoisty dla ciąży schemat oceny ryzyka (niskie, wysokie i bardzo wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) z odpowiednimi dobowymi dawkami dalteparyny w zakresie 50-150 j.m/kg mc. (w pojedynczych przypadkach do maksymalnej dawki 200 j.m./kg mc.). Obecnie jednak dostępne są jedynie ograniczone, kontrolowane, randomizowane badania dotyczące stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w okresie ciąży.

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

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

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

### Karmienie piersią

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

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

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

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

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Zgłaszane działania niepożądane, które mogą być związane z dalteparyną sodową, uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

\* Produkty heparyny mogą powodować hipoaldosteronizm, co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu. Klinicznie znacząca hiperkaliemia może wystąpić szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą (patrz punkt 4.4).

Ryzyko krwawienia zależy od dawki. Większość krwawień ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zgłaszano ciężkie krwawienia, w kilku przypadkach prowadzące do zgonu.

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

### Dzieci i młodzież:

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego lub podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Fragmin jest lekiem przeciwzakrzepowym, zawierającym dalteparynę sodową będącą heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego. Przeciwwkrzepowy wpływ dalteparyny sodowej zależy od jej zdolności nasilenia hamującego działania antytrombiny (AT) na aktywność czynnika Xa i trombinę. Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Produkt leczniczy Fragmin słabiej wpływa na czynność płytek krwi i ich adhezję niż heparyna, zatem wywiera mniejszy wpływ na pierwotną hemostazę. Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie ślepych badaniu (badanie PREVENT) z udziałem 3 700 pacjentów z ostrym stanem chorobowym wymagającym hospitalizacji  $\geq 4$  dni oraz unieruchomionych w ostatnim czasie ( $\leq 3$  dni) (rozumianych jako pacjenci pozostający w łóżku w ciągu dnia), częstość występowania klinicznie istotnych żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów otrzymujących Fragmin była zmniejszona o 45%, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania incydentów obejmujących pierwotny punkt końcowy wynosiła 2,77% w porównaniu do 4,96% w grupie otrzymującej placebo (różnica -2,19%, 95% PU: -3,57 do -0,81;  $p=0,0015$ ). W badaniu zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatorowości żylniej.

W dużym, międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu wielośrodkowym PROTECT (ang. *Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial*), przeciwzakrzepowe działanie dalteparyny w dawce 5 000 j.m. podawanej raz na dobę porównano do heparyny niefrakcjonowanej w dawce 5 000 j.m. podawanej dwa razy na dobę u 3 746 pacjentów krytycznie chorych z przyczyn medycznych (76%) oraz poddanych zabiegom chirurgicznym, których skierowano na oddział intensywnej terapii (OIOM) na co najmniej 3 dni. Pierwotny punkt końcowy stanowiła proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych co wykazano podczas okresowego badania ultradźwiękowego z kompresją. Około 90% pacjentów wymagało wentylacji mechanicznej. Leczenie produktem było dozwolone przez czas pobytu w oddziale intensywnej terapii przez maksymalnie 90 dni. Średni czas trwania badania produktu w obu grupach wyniósł 7 dni (rozstęp interkwartylowy, 4 do 12). Przeprowadzono zaślepioną ocenę zdarzeń zakrzepowych i krwawień.

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

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

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

Badanie Parrot (A6301091): Otwarte badanie fazy IIIb z udziałem dorosłych w wieku od 18 do 85 lat w celu optymalizacji leczenia w zapobieganiu krzepnięcia krwi w krążeniu pozaustrojowym podczas zabiegów hemodializy u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

**Tabela 4. Demografia i projekt badania**

Rozpoznanie	Dawka, droga podania i czas trwania leczenia dalteparyną	Pacjenci w badaniu
Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek wymagający 3 lub 4 sesji hemodializy (przez 4 godziny lub mniej) tygodniowo, bez innych znanych zagrożeń krwawienia.	Pojedyncza dawka 5 000 j.m. w bolusie podawana do linii tętniczej dializatora na początku zabiegu. Dawka ta mogła być dostosowywana, zwiększając/zmniejszając o 500 j.m. lub 1 000 j.m., według uznania badacza. Kryteria dostosowania dawki obejmowały występowanie stopnia krzepnięcia 3 lub 4, niewielkie krwawienie podczas hemodializy lub między sesjami hemodializy, wydłużony czas występowania krwawienia w miejscu wstrzyknięcia (metoda ucisku ręcznego) (>10 minut) lub inne zdarzenia kliniczne. Czas trwania badania do maksymalnie 20 sesji hemodializy.	152 pacjentów włączonych do badania i poddanych leczeniu  Płeć: 106 mężczyzn, 46 kobiet

Średni odsetek udanych sesji hemodializy (definiowanych jako sesja hemodializy, która została zakończona zgodnie z planem, bez konieczności przedwczesnego zakończenia z powodu krzepnięcia w obwodzie hemodializy) wyniósł 99,9% (2774 z 2776 sesji hemodializy podlegających ocenie; 50 sesji hemodializy zostało wykluczonych z analizy, ponieważ nie można było ocenić wpływu dalteparyny sodowej), z 95% przedziałem ufności w zakresie od 99,7% do 100,0%. Żadna sesja

hemodializy nie została przedwcześnie przerwana z powodu zdarzenia związanego z bezpieczeństwem w postaci krwawienia.

W przypadku pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną sesję hemodializy, dawkę dalteparyny dostosowano dla 79 (52,3%) pacjentów, a 72 (47,7%) pacjentów otrzymało standardową stałą dawkę 5 000 j.m. na sesję we wszystkich sesjach hemodializy.

Nie było dowodów na bioakumulację poziomów anty-Xa w surowicy. Tylko w przypadku 2 pacjentów wartość przed hemodializą była wyższa niż próg  $<0,4$  j.m./ml podczas 10 hemodializy, ale została wyjaśniona podczas 20 hemodializy.

#### Dzieci i młodzież:

#### **Leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dzieci i młodzieży**

W otwartym, wielośrodkowym badaniu klinicznym fazy II wzięło udział 38 pacjentów pediatrycznych z obiektywnie rozpoznaną ostrą zakrzepicą żył głębokich (ZŻG) i (lub) zatorowością płucną (ZP) (24 pacjentów płci męskiej i 14 płci żeńskiej), reprezentujących 5 grup wiekowych, z chorobą nowotworową (N=26) i bez choroby nowotworowej (N=12). Łącznie badanie ukończyło 26 pacjentów, natomiast 12 pacjentów przedwcześnie przerwało swój udział (4 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu, a 5 z innych powodów). Pacjenci byli leczeni dalteparyną dwa razy na dobę przez okres do 3 miesięcy, przy czym dawkę początkową ustalano na podstawie wieku i masy ciała, a następnie odpowiednio ją dostosowywano, zwiększając ją stopniowo za każdym razem o 25 j.m./kg mc. Skuteczność leczenia, biorąc pod uwagę regresję choroby, progresję choroby, ustąpienie objawów lub brak zmian w przebiegu ŻChZZ kwalifikującej do udziału w badaniu, oceniano z zastosowaniem różnych metod obrazowania na początku i na końcu badania (ang. *end of study*, EOS).

Po zakończeniu badania (N=34) u 21 (61,8%) pacjentów stwierdzono ustąpienie objawów ŻChZZ kwalifikującej do udziału w badaniu, u 7 (20,6%) pacjentów zaobserwowano regresję choroby, u 2 (5,9%) pacjentów nie stwierdzono żadnych zmian w przebiegu choroby, u żadnego z pacjentów nie wystąpiła progresja choroby, natomiast od 4 (11,8%) pacjentów nie uzyskano danych do omawianej analizy. Ponadto w trakcie badania u 1 (2,9%) pacjenta rozpoznano nową ŻChZZ. Mediany dawek dalteparyny (j.m./kg mc.), wymagane do uzyskania terapeutycznego stężenia anty-Xa (w zakresie od 0,5 do 1,0 j.m./ml) podczas 7-dniowego okresu dostosowywania dawki, przedstawiono w tabeli 5. Terapeutyczne stężenia anty-Xa (od 0,5 do 1,0 j.m./ml) /ml uzyskiwano (średnio) w ciągu 2,6 doby. Wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego (N=38), zaobserwowano 1 (2,6%) przypadek dużego krwawienia, 0 (0%) przypadków istotnych klinicznie niedużych krwawień, 16 (42,1%) przypadków małego krwawienia, a u 14 (36,8%) pacjentów nie zaobserwowano żadnych zdarzeń związanych z krwawieniem.

**Tabela 5. Mediany dawek podtrzymujących dalteparyny (j.m./kg mc.) po dostosowaniu dawki (zwiększając ją stopniowo o 25 j.m./kg mc.) powiązane ze stężeniem terapeutycznym anty-Xa (od 0,5 do 1,0 j.m./ml) w podziale na grupy wiekowe (N=34)**

Grupa wiekowa	N	Mediana dawki (j.m./kg mc.)
Od 0 do mniej niż 8 tygodni	0	Nie dotyczy
Od 8 tygodni włącznie do mniej niż 2 lat	2	208
Od 2 lat włącznie do mniej niż 8 lat	8	128
Od 8 lat włącznie do mniej niż 12 lat	7	125
Od 12 lat włącznie do mniej niż 19 lat	17	117

Prospektywne, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją miało na celu ustalenie czasu trwania leczenia zakrzepicy u 18 dzieci (w wieku od 0 do 21 lat) poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu dalteparyną podawaną dwa razy na dobę oraz określenie dawki dalteparyny na kilogram masy ciała wymaganej do uzyskania stężenia anty-Xa w zakresie od 0,5 do

1,0 j.m./ml po 4 do 6 godzin od podania produktu leczniczego, w podziale na grupy wiekowe (wstępnie określone jako niemowlęta w wieku <12 miesięcy, dzieci w wieku od 1 roku do <13 lat i młodzież w wieku od 13 do <21 lat).

Wyniki tego badania wykazały, że mediany (zakresy) dawek terapeutycznych w podziale na grupy wiekowe były następujące: niemowlęta (n=3), 180 j.m./kg mc. (146–181 j.m./kg mc.); dzieci (n=7), 125 j.m./kg mc. (101–175 j.m./kg mc.); i młodzież (n=8), 100 j.m./kg mc. (91–163 j.m./kg mc.).

W analizie retrospektywnej dokonano przeglądu wyników klinicznych i laboratoryjnych profilaktycznego i terapeutycznego stosowania dalteparyny u dzieci (w wieku od 0 do 18 lat) w leczeniu ŻChZZ, w jednym ośrodku medycznym (Mayo Clinic) w okresie od 1 grudnia 2000 r. do 31 grudnia 2011 r.

Przeanalizowano dane dotyczące leczenia pochodzące łącznie od 166 pacjentów, w tym 116 pacjentów, którzy otrzymywali profilaktyczne dawki dalteparyny i 50 pacjentów, którzy otrzymywali dawki terapeutyczne. Wśród 50 pacjentów otrzymujących dawki terapeutyczne raz lub dwa razy na dobę, 13 pacjentów było w wieku poniżej 1 roku, a 21 pacjentów chorowało na nowotwory złośliwe. Wyniki wykazały, że pacjenci w wieku poniżej 1 roku wymagali znacznie większych dawek zależnych od masy ciała, aby uzyskać stężenie terapeutyczne anty-Xa, niż dzieci w wieku od 1 roku do 10 lat lub młodzież w wieku od >10 do 18 lat (średnia dawka w jednostkach/kg mc. na dobę; odpowiednio 396,6 w porównaniu z 236,7 i 178,8;  $p < 0,0001$ ).

17 spośród 50 dzieci leczonych w tym retrospektywnym badaniu było w wieku poniżej 2 lat (średnia wieku 6 miesięcy; 10/17 płci męskiej). Większość niemowląt (12/17) otrzymywała dalteparynę dwa razy na dobę w dawce początkowej, której mediana wynosiła 151 j.m./kg mc.; (zakres 85–174 j.m./kg mc.), natomiast 5 niemowląt otrzymywała dalteparynę w podobnych dawkach, ale tylko raz na dobę. Wspomniane 17 niemowląt było leczonych przez okres od 1 do 3 miesięcy (mediana wynosiła 2 miesiące), a ustąpienie objawów ŻChZZ wystąpiło u 82% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano powikłań krwotocznych ani działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dalteparyny.

#### **Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dzieci i młodzieży**

W prospektywnym badaniu (Nohe i wsp., 1999) oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i związek między dawką a aktywnością anty-Xa dalteparyny w osoczu w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył i tętnic u 48 pacjentów pediatrycznych (32 płci męskiej, 16 płci żeńskiej; w wieku od wcześniaków urodzonych w 31. tygodniu do 18 lat). Ośmioro dzieci z czynnikami ryzyka zakrzepicy (otyłość, niedobór białka C, występowanie nowotworu złośliwego) otrzymywała dalteparynę w ramach profilaktyki z powodu unieruchomienia, a 2 w ramach profilaktyki „wysokiego ryzyka” po operacji kardiochirurgicznej (grupa I). U 36 dzieci dalteparynę stosowano terapeutycznie po wystąpieniu żylnych lub tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (grupy II–IV). W grupie terapeutycznej 8/36 (22%) pacjentów leczono dalteparyną w ramach profilaktyki reokluzji naczyń po skutecznym leczeniu trombolitycznym (grupa II), 5/36 (14%) pacjentów — po nieudanym leczeniu trombolitycznym z zastosowaniem rtPA lub urokinazy (grupa III) i 23/36 (64%) w ramach pierwotnego leczenia przeciwzakrzepowego z powodu przeciwwskazań do trombolizy (grupa IV). W badaniu tym u 10 pacjentów, którzy otrzymywali dalteparynę w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, konieczne było zastosowanie dawki podtrzymującej  $95 \pm 52$  j.m./kg mc., podawanej podskórnie (sc.) raz na dobę, w celu uzyskania stężenia anty-Xa w zakresie od 0,2 do 0,4 j.m./ml w okresie od 3 do 6 miesięcy. U 10 pacjentów otrzymujących dalteparynę w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej nie wystąpiły żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Całkowita dostępność biologiczna u zdrowych ochotników, mierzona jako aktywność anty-Xa, wynosiła  $87 \pm 6\%$ . Zwiększenie dawki z 2 500 do 10 000 j.m. doprowadziło do ogólnego, proporcjonalnego zwiększenia AUC aktywności anty-Xa w przybliżeniu o jedną trzecią.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Wydalenie

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### **Pacjenci poddawani hemodializie**

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających hemodializy średni końcowy okres półtrwania aktywności anty-Xa po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 5 000 j.m. dalteparyny wynosił  $5,7 \pm 2,0$  godziny, tj. był znacznie dłuższy niż wartości stwierdzone u zdrowych ochotników. U tych pacjentów można oczekiwać większej kumulacji produktu w organizmie.

#### **Dzieci i młodzież**

Farmakokinetykę dalteparyny podawanej podskórną (s.c.) dwa razy na dobę, oznaczaną na podstawie aktywności anty-Xa, analizowano u 89 pacjentów pediatrycznych z chorobą nowotworową lub bez niej w dwóch badaniach klinicznych i jednym badaniu obserwacyjnym. Farmakokinetykę (PK) dalteparyny opisano za pomocą modelu jednokompartamentowego z wchłanianiem i eliminacją o przebiegu liniowym, a parametry farmakokinetyczne przedstawiono w tabeli 6. Po skorygowaniu ze względu na masę ciała klirens (CL/F) zmniejszał się wraz z wiekiem, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_d/F$ ) pozostała analogiczna. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużał się wraz z wiekiem.

Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne dalteparyny u dzieci i młodzieży

Parametr	Od urodzenia do < 8 tygodni	Od $\geq 8$ tygodni do < 2 lat	Od $\geq 2$ lat do < 8 lat	Od $\geq 8$ lat do < 12 lat	Od $\geq 12$ lat do < 19 lat
Liczba pacjentów (N)	6	13	14	11	45
Mediana wieku (zakres) (lata)	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)
Średnie pochodne (SD) CL/F (ml/h/kg mc.)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Średnie pochodne (SD) $V_d/F$ (ml/kg mc.)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)

Parametr	Od urodzenia do < 8 tygodni	Od ≥ 8 tygodni do < 2 lat	Od ≥ 2 lat do < 8 lat	Od ≥ 8 lat do < 12 lat	Od ≥ 12 lat do < 19 lat
Liczba pacjentów (N)	6	13	14	11	45
Średnie pochodne (SD) t <sub>1/2</sub> β (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = klirens; F = biodostępność bezwzględna; SD = odchylenie standardowe (ang. standard deviation); t<sub>1/2</sub>β = okres półtrwania w fazie eliminacji; h- godziny; Vd = objętość dystrybucji

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwierania i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on

natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Fragmin 2 500 j.m. anty-Xa/ml, roztwór do wstrzykiwań: Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Roztwór do wstrzykiwań 2 500 j.m. anty-Xa/ml dostępny jest w fiolce z bezbarwnego szkła typu I, z silikonowanym korkiem z gumy bromobutyłowej typu I, z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off z PP, w tekturowym pudełku.

Nr	Dawka/Objętość	Rodzaj i zawartość opakowania
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułko-strzykawek z igłą po 0,2 ml 20 ampułko-strzykawek z igłą po 0,2 ml
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułko-strzykawek z igłą po 0,2 ml 20 ampułko-strzykawek z igłą po 0,2 ml
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	10 ampułko-strzykawek z igłą po 0,3 ml 20 ampułko-strzykawek z igłą po 0,3 ml
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	5 ampułko-strzykawek z igłą po 0,4 ml
5.	2 500 j.m. anty-Xa/ml	10 fiolek po 4 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Roztwór należy użyć w ciągu 12 godzin.

Jeśli wymagane jest rozcieńczenie do stężenia 2 500 j.m./ml, produkt leczniczy Fragmin można rozcieńczyć roztworami chlorku sodu (9 mg/ml) lub glukozy (50 mg/ml) do infuzji, dostępnymi w szklanych butelkach i plastikowych pojemnikach. Patrz tabela rozcieńczeń w punkcie 4.2.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu roztwór został natychmiast zużyty (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Fragmin znajdują się w punkcie 3. ulotki dołączonej do opakowania.

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

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

<b>Nr</b>	<b>Dawka/Objętość</b>	<b>Pozwolenie nr</b>
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	7764
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	7765
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	9494
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	9588
5.	2 500 j.m. anty-Xa/ml	

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

<b>Nr</b>	<b>Dawka/Objętość</b>	<b>Data</b>
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	03.07.1998/02.10.2013
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	03.07.1998/02.10.2013
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	27.09.2002/27.09.2012
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	27.09.2002/27.09.2012
5.	2 500 j.m. anty-Xa/ml	

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