

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
FRAGMIN sol. Inj. 2500 IU/0.2ml; 5000 IU/0.2ml; 10 000 IU/ml

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FRAGMIN, 2500 IU (анти-Xa)/0.2 ml – предварително напълнена спринцовка с 0.2 ml

FRAGMIN, 5000 IU (анти-Xa)/0.2 ml – предварително напълнена спринцовка с 0.2 ml

FRAGMIN, 10 000 IU (анти-Xa)/1 ml – ампула с 1 ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-11994 - 11-11994
разрешение за употреба № 07-128

686/22.11.05 *Миле*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

	ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ ЗА ПОДКОЖНО ПРИЛОЖЕНИЕ		АМПУЛИ
	2500 IU/0.2 ml (анти-Xa) → 0.2 ml	5000 IU/0.2 ml (анти-Xa) → 0.2 ml	10 000 IU/1 ml (анти-Xa) → 1 ml
Dalteparin+ sodium	2500 IU	5000 IU	10 000 IU
Sodium chloride (mg) Water for injection ad (ml)	0 – 1.5 ad 0,2	- ad 0.2	0 – 7.9 ad 1
За ml			
Анти-Factor Xa	12 500 IU/ml	25 000 IU/ml	10 000 IU/ml

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор за подкожно или интравенозно приложение.

Предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0.2 ml с 2500 IU (анти-Xa)/0.2 ml (= 12 500 IU/ml) за подкожно приложение

Предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0.2 ml с 5000 IU (анти-Xa)/0.2 ml (= 25 000 IU/ml) за подкожно приложение

Ампули, съдържащи 1 ml с 10 000 IU (анти-Xa)/1 ml (=10 000 IU/1 ml) за интравенозно/подкожно приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

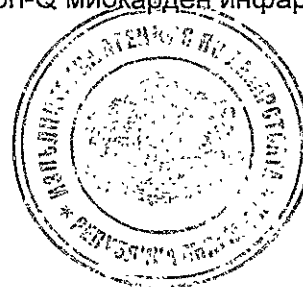
4.1. Терапевтични показания

FRAGMIN е показан за:

- Лечение на остра дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм.
- Предотвратяване на кръвосъсирването в екстракорпоралната система по време на хемодиализа и хемофилтрация при пациенти с остра бъбречна недостатъчност или хронична бъбречна недостатъчност.
- Профилактика на тромбозата във връзка с хирургично лечение.
- Профилактика на тромбозата при пациенти с ограничена подвижност поради остри медицински състояния.
- Нестабилни форми на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и миокарден инфаркт без ST-елевация, наричан още non-Q миокарден инфаркт).

4.2. Дозировка и начин на приложение

FRAGMIN не трябва да се прилага интрамускулно.



ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРА ДЪЛБОКА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА И БЕЛОДРОБЕН ЕМБОЛИЗЪМ

Dalteparin се прилага подкожно (SC) 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. Комбинираното лечение продължава, докато пробите за протромбинов комплекс достигнат терапевтични нива (обикновено минимум 5 дена). Амбулаторното лечение е възможно, като се използват същите дози, които се препоръчват при лечение в болнични заведения.

- **Приложение веднъж дневно**

200 IU/kg телесно тегло SC веднъж дневно до максимална доза 18 000 IU.

Не е необходимо мониториране на антикоагулантния ефект.

- **Приложение два пъти дневно**

Като алтернатива може да бъде приложена доза от 100 IU/kg телесно тегло два пъти дневно SC. По принцип не е необходимо мониториране на антикоагулантния ефект, но трябва да се има предвид при специфични групи пациенти (вж. раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Пробите за изследване трябва да бъдат вземани по време на максималните плазмени концентрации (3 до 4 часа след SC инжектиране). Препоръчителните пикови плазмени концентрации са между 0.5 и 1.0 IU анти-Xa/ml.

ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕТО В ЕКСТРАКОРПОРАЛНАТА СИСТЕМА ПО ВРЕМЕ НА ХЕМОДИАЛИЗА И ХЕМОФИЛТРАЦИЯ

Dalteparin се прилага интравенозно (IV), 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 мониториране на нивата на анти-Xa при повечето пациенти. Препоръчителните дози обикновено водят до плазмени нива от 0.5 до 1.0 IU анти-Xa/ml по време на диализа.

- Хемодиализа и хемофилтрация с продължителност до 4 часа: прилага се или IV болусна инжекция от 30 до 40 IU/kg телесно тегло, последван от IV инфузия на 10 до 15 IU/kg/час, или еднократна IV болусна инжекция на 5000 IU.

- Хемодиализа и хемофилтрация с продължителност над 4 часа: прилага се IV болусна инжекция от 30 до 40 IU/kg телесно тегло, последван от IV инфузия на 10 до 15 IU/kg/час.

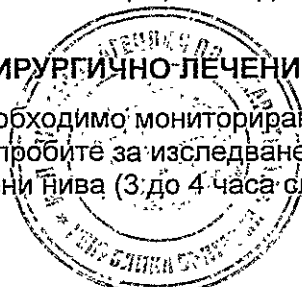
- **Пациенти с остра бъбречна недостатъчност или пациенти с висок риск от кървене**

Пациенти, провеждащи остра хемодиализа, имат по-тесни терапевтични граници от пациентите на хронична хемодиализа и техните анти-Xa нива трябва да бъдат стриктно мониторираны. Препоръчителните плазмени нива са от 0.2 до 0.4 IU анти-Xa/ml.

Прилагат се от 5 до 10 IU/kg телесно тегло като IV болусна инжекция, последвани от IV инфузия на 4 до 5 IU/kg/час.

ПРОФИЛАКТИКА НА ТРОМБОЗАТА ВЪВ ВРЪЗКА С ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Прилага се dalteparin подкожно (SC). По принцип не е необходимо мониториране 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



SC приложение). Препоръчителните дози обикновено водят до пикови плазмени нива между 0.1 и 0.4 IU анти-Xa/ml.

- **Обща хирургия**

Подберете подходящия режим от изброените по-долу.

- **Пациенти с риск от тромбоемболични усложнения**

2500 IU SC до 2 часа преди операцията и 2500 IU SC всяка сутрин след операцията до раздвижване на пациента (обикновено от 5 до 7 дена или по-дълго).

- **Пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоемболизъм (напр. злокачествено заболяване)**

Dalteparin се прилага до раздвижване на пациента (обикновено от 5 до 7 дена или по-дълго).

1. Започване на лечението в деня преди операцията: 5000 IU SC вечерта преди операцията. След операцията се прилагат по 5000 IU SC всяка вечер.
2. Започване на лечението в деня на операцията: 2500 IU SC до 2 часа преди операцията и 2500 IU SC 8 до 12 часа по-късно, но не по-рано от 4 часа след края на операцията. От деня след операцията се започват по 5000 IU SC всяка сутрин.

- **Ортопедична хирургия (напр. протезиране на тазобедрена става)**

Прилага се dalteparin до 5 седмици след операцията, като се подбира един от изброените по-долу режими.

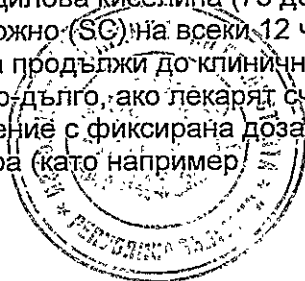
1. Започване на лечението преди операцията – вечерта преди операцията: 5000 IU SC вечерта преди операцията. След операцията – 5000 IU SC всяка вечер.
2. Започване на лечението преди операцията – в деня на операцията: 2500 IU SC до 2 часа преди операцията и 2500 IU SC от 8 до 12 часа след това, но не по-рано от 4 часа след края на операцията. От деня след операцията се започва приложение на 5000 IU SC всяка сутрин.
3. Започване след операцията: 2500 IU SC от 4 до 8 часа след операцията, но не по-рано от 4 часа след края на операцията. От деня след операцията се започва приложение на 5000 IU SC всеки ден.

ПРОФИЛАКТИКА НА ТРОМБОЗАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОГРАНИЧЕНА ПОДВИЖНОСТ

При пациенти с продължително ограничение на двигателната активност се прилагат 5000 IU dalteparin подкожно (SC) веднъж дневно, обикновено за 12 до 14 дни или по-дълго. По принцип не е необходимо мониториране на антикоагулантния ефект.

НЕСТАБИЛНИ ФОРМИ НА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (НЕСТАБИЛНА АНГИНА И МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ ST-ЕЛЕВАЦИЯ)

По принцип не е необходимо мониториране на антикоагулантния ефект, но то трябва да се има предвид при специфични групи пациенти (вж. раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Пробите за изследване трябва да бъдат вземани по време на максималните плазмени нива (3 до 4 часа след SC приложение). Препоръчителните пикови плазмени нива са между 0.5 и 1.0 IU анти-Xa/ml. Препоръчва се едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (75 до 325 mg/ден). Прилага се dalteparin 120 IU/kg телесно тегло подкожно (SC) на всеки 12 часа до максимална доза 10 000 IU/12 часа. Лечението трябва да продължи до клиничното 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 dalteparin до извършване на реваскуларизационна процедура (като например



перкутанни интервенции [PCI] или аортокоронарен байпас [CABG]). Общата продължителност на лечението не трябва да надхвърля 45 дена. Дозировката на dalteparin 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 5000 IU SC на всеки 12 часа.
- При жени с телесно тегло поне 80 kg и мъже с телесно тегло поне 70 kg се прилагат 7500 IU SC на всеки 12 часа.

Съвместимост с разтвори за IV приложение

Dalteparin е съвместим с изотоничен инфузионен разтвор на натриев хлорид (9 mg/ml) или изотоничен инфузионен разтвор на глюкоза (50 mg/ml) в стъклени бутилки или пластмасови контейнери.

4.3. Противопоказания

Dalteparin не трябва да бъде прилаган при пациенти със:

- сигурни данни или съмнение за имунологично-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения
- свръхчувствителност към dalteparin, други нискомолекулни хепарини или други хепарини
- активно, клинично значимо кървене (като гастроинтестинално разязвяване или кървене, или мозъчен кръвоизлив)
- тежки нарушения на кръвосъсирването
- инфекциозен ендокардит
- наскоро прекарана травма или хирургични интервенции на централната нервна система, очите и/или ушите.

Поради повишен риск от кървене високите дози dalteparin (като тези, необходими за лечение на остра дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и нестабилна форма на исхемична болест на сърцето) не трябва да бъдат прилагани при пациенти, при които предстои спинална или епидурална анестезия или други процедури, изискващи гръбначномозъчна пункция.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При прилагане на невроаксиална (епидурална/спинална) анестезия или лумбална пункция антикоагулираните пациенти или пациенти, при които е назначено антикоагулантно лечение с нискомолекулни хепарини или хепариноиди за профилактика на тромбоемболичните усложнения, са с повишен риск от развитие на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до продължителна или трайна парализа. Рискът от такива инциденти нараства при използване на поставени епидурални катетри за прилагане на аналгезия или при едновременна употреба на лекарства, влияещи на хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тромбоцитни инхибитори или други антикоагуланти. Рискът вероятно нараства също при травматична или повторна епидурална или лумбална пункция. Пациентите трябва да бъдат често проследявани за белези и симптоми на неврологично нарушение. Ако бъде забелязано неврологично увреждане е необходимо незабавно лечение (декомпресия на гръбначния мозък).

Dalteparin трябва да бъде използван внимателно при пациенти, които имат потенциално повишен риск от кръвоизлив като тези с тромбоцитопения, тромбоцитни увреждания, тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност, неконтролирана хипертония, или хипертонична или диабетна ретинопатия. Високи дози dalteparin като тези, необходими за лечение на дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм или



нестабилни форми на исхемична болест на сърцето, трябва да бъдат прилагани внимателно при пациенти, които са преживели наскоро хирургична процедура.

Липсва клиничен опит с употребата на dalteparin при пациенти с белодробен емболизъм, които имат също и циркулаторно нарушение, хипотония или шок.

Особено внимание е необходимо, ако по време на лечение с dalteparin се развие бърза или сигнификантна тромбоцитопения (под 100 000/ μ l или mm^3). И в двата случая се препоръчва *in vitro* изследване за антитромбоцитни антитела в присъствието на хепарини или нискомолекулни хепарини. Ако резултатът от *in vitro* изследването е положителен или непоказателен или не е извършен такъв тест, лечението с dalteparin трябва да бъде спряно (вж. раздел 4.3 Противопоказания).

По принцип не е необходимо мониториране на антикоагулантния ефект на dalteparin, но то трябва да се има предвид при специфични популации от пациенти като деца; тези с бъбречна недостатъчност или тези, които са много слаби или с патологично затлъстяване, бременни или с повишен риск от кървене или ретромбоза. Лабораторните изследвания с хромогенен субстрат се считат за метод на избор за измерване на анти-Ха нива. Активираното парциално тромбoplastиново време (АРТТ) или тромбиновото време не трябва да бъдат използвани, тъй като тези тестове са относително нечувствителни към активността на dalteparin. Повишаването на дозата на dalteparin като опит за удължаване на АРТТ може да доведе до кървене (вж. раздел 4.9 Предозиране).

Dalteparin не може да бъде използван взаимозаменяемо (единица за единица) с нефракциониран хепарин или други нискомолекулни хепарини.

Деца

Информацията за безопасността и ефективността при употреба на dalteparin при деца е ограничена. Приложението на dalteparin при такива пациенти налага мониториране на нивата на анти-Ха (вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение).

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

Едновременното приложение на лекарства, повлияващи хемостазата като тромболитични агенти, други антикоагуланти, нестероидни противовъзпалителни лекарства или тромбоцитни инхибитори може да засили антикоагулантния ефект на dalteparin. Въпреки това освен ако не е специфично противопоказан, пациенти, лекувани с dalteparin за нестабилни форми на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и миокарден инфаркт без ST-елевация), трябва да получават също и ацетилсалицилова киселина (75 до 325 mg дневно).

4.6. Бременност и кърмене

Dalteparin не е бил тератогенен или фетотоксичен при изследванията с животни. При приложение при бременни жени не се съобщава за увреждащи ефекти по отношение на протичане на бременността или здравето на плода или новороденото. Ако dalteparin бъде приложен по време на бременност, опасността от увреждане на плода изглежда малко вероятна. Въпреки това, тъй като опасността от увреждане не може да бъде напълно изключена, dalteparin трябва да бъде прилаган по време на бременност само при категорични показания.

Не е известно дали dalteparin се екскретира в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

FRAGMIN не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания: Събития, съобщавани при поне 1% от пациентите в клинични проучвания, са хеморагия (кървене), хематом на мястото на инжектиране, обратима неимунологично-медирана тромбоцитопения (тип I), болка на мястото на инжектиране,



алергични реакции и преходно повишение на чернодробните трансаминази (ASAT, ALAT).

Постмаркетингово наблюдение: Други съобщавани събития са имунологично-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (тип II) с или без придружаващи тромботични усложнения; кожна некроза; анафилактични реакции; спинален или епидурален хематом.

4.9. Предозиране

Антикоагулантният ефект, индуциран от dalteparin sodium, може да бъде инхибиран от protamine. Protamine, обаче, има инхибиращо действие върху първичната хемостаза и трябва да бъде използван само в условията на спешност. Доза от 1 mg protamine неутрализира частично ефекта на 100 IU (анти-Ха) dalteparin sodium (въпреки че предизвиканото удължаване на времето на съсирване се неутрализира напълно, 25 до 50% от анти-Ха активността на dalteparin се запазва).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

FRAGMIN е антитромбозно лекарство, съдържащо dalteparin sodium. Dalteparin sodium е нискомолекулен хепарин, получен от свинска чревна лигавица със средно молекулно тегло 5000. Антитромбозният ефект на dalteparin sodium се дължи на засилване на инхибицията на Фактор Ха и тромбин от антиромбин (АТ). Потенциращият ефект на dalteparin sodium върху инхибицията на Фактор Ха е относително по-голям в сравнение с неговото удължаващо действие върху плазменото време на съсирване (АРТТ).

Тъй като dalteparin sodium има по-слаб ефект върху активирането и адхезията на тромбоцитите в сравнение с хепарин, той има ограничено действие върху първичната хемостаза. Смята се, обаче, че някои от антиромбозните свойства на dalteparin sodium се дължат на неговия ефект върху стената на кръвоносните съдове или върху фибринолитичната система.

5.2. Фармакокинетични свойства

Елиминационният полуживот е 2 часа след интравенозно инжектиране и 3-4 часа след подкожно инжектиране. Бионаличността след подкожно инжектиране е около 90%, а фармакокинетиката по принцип не е дозо-зависима.

При пациенти с уремия елиминационният полуживот е по-дълъг. FRAGMIN се елиминира главно през бъбреците.

5.3. Предклинични данни за безопасност

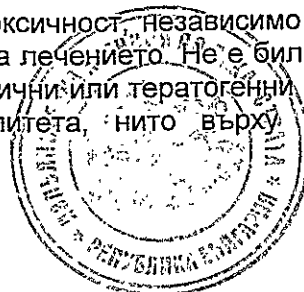
Острата токсичност на dalteparin sodium е сигнификантно по-ниска от тази на хепарин.

При токсикологични проучвания локалният кръвоизлив на мястото на инжектиране е единственото значимо явление, наблюдавано закономерно след подкожно приложение на по-високи дози. Честотата и тежестта на тази проява са били дозо-зависими. Не е бил наблюдаван кумулативен ефект върху кръвоизливите в място на приложение.

Хеморагичната реакция се е проявила чрез дозо-зависими промени в антикоагулантният ефект, отчетен с помощта на АРТТ и анти-Ха активността.

Остеопоротичният ефект на dalteparin sodium не надхвърля този на хепарин.

Резултатите не са показали наличие на органна токсичност, независимо от начина на приложение, дозировката или продължителността на лечението. Не е бил установен мутагенен ефект. Не са били наблюдавани ембриотоксични или тератогенни ефекти; не са били наблюдавани ефекти нито върху фертилитета, нито върху пери- или постнаталното развитие.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride*, Water for injection.

* Съдържа се само във *Fragmin sol. Inj. 2500 IU/0.2 ml (антн-Ха)* и *10 000 IU/1 ml (антн-Ха)*.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Разтворът за инжекции 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 FRAGMIN с други лекарства не е проучена досега, FRAGMIN 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.

Пазете на недостъпни за деца места.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Fragmin sol. Inj. 2500 IU/0.2 ml (антн-Ха) и *Fragmin sol. Inj. 5000 IU/0.2 ml (антн-Ха)*: Спринцовка от 0,5 ml от стъкло тип I и игла от неръждаема стомана.

Fragmin sol. Inj. 10000 IU/1 ml (антн-Ха): Ампула от стъкло тип I с обем на вместимост 2 ml.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални указания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL

Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,

L-1855 Luxembourg

G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Fragmin sol. Inj. 2500 IU/0.2 ml (антн-Ха): 9900346

Fragmin sol. Inj. 5000 IU/0.2 ml (антн-Ха): 9900348

Fragmin sol. Inj. 10000 IU/1 ml (антн-Ха): 9900347

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

02.11.1999

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

