

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 (anti-Xa)/0.2 ml – pre-filled syringe
ФРАГМИН 2500 IU (анти-Xa)/0.2 ml – предварително напълнена спринцовка
FRAGMIN 5000 IU (anti-Xa)/0.2 ml – pre-filled syringe
ФРАГМИН 5000 IU (анти-Xa)/0.2 ml – предварително напълнена спринцовка
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/1 ml – ampule
ФРАГМИН 10 000 IU (анти-Xa)/1 ml – ампула
FRAGMIN 7500 IU (anti-Xa)/0,3 ml – Single Dose Syringe
ФРАГМИН 7500 IU (анти-Xa)/0.3 ml – спринцовка с еднократна доза
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/0.4 ml – Single Dose Syringe
ФРАГМИН 10 000 IU (анти-Xa)/0.4 ml – спринцовка с еднократна доза
FRAGMIN 12 500 IU (anti-Xa)/0.5 ml – Single Dose Syringe
ФРАГМИН 12 500 IU (анти-Xa)/0.5 ml – спринцовка с еднократна доза
FRAGMIN 15 000 IU (anti-Xa)/0.6 ml – Single Dose Syringe
ФРАГМИН 15 000 IU (анти-Xa)/0.6 ml – спринцовка с еднократна доза
FRAGMIN 18 000 IU (anti-Xa)/0.72 ml – Single Dose Syringe
ФРАГМИН 18 000 IU (анти-Xa)/0.72 ml – спринцовка с еднократна доза
FRAGMIN 25 000 IU (anti-Xa)/1 ml, 4 ml – vial
ФРАГМИН 25 000 IU (анти-Xa)/1 ml, 4 ml – флакон

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 13-11.06
V-17828-24

706/07-11.06

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: dalteparin sodium

FRAGMIN 2500 IU (anti-Xa)/0.2 ml – dalteparin sodium 12 500 IU (anti-Xa)/ml
FRAGMIN 5000 IU (anti-Xa)/0.2 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ ml – dalteparin sodium 10 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 7500 IU (anti-Xa)/ 0.3 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ 0.4 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 12 500 IU (anti-Xa)/ 0.5 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 15 000 IU (anti-Xa)/ 0.6 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 18 000 IU (anti-Xa)/ 0.72 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml
FRAGMIN 25 000 IU (anti-Xa)/ 1 ml per 4 ml – dalteparin sodium 25 000 IU(anti-Xa)/ml

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

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



6. Продължително лечение на симптоматичен венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) (проксимална дълбока венозна тромбоза и/или белодробен емболизъм) за намаляване на рецидивирването на ВТЕ при пациенти с рак.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Общи – DALTEPARIN НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА ИНТРАМУСКУЛНО.

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.

1.) 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.

2.) 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 максимум 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**
Прилагат се от 5 до 10 IU/kg телесно тегло като IV болусна инжекция, последвана от IV инфузия на 4 до 5 IU/kg/час.



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

3.) 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-Ха/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).
 - Започване на лечението в деня преди операцията: 5000 IU SC вечерта преди операцията. След операцията се прилагат по 5000 IU SC всяка вечер.
 - 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.
 - Започване на лечението преди операцията – вечерта преди операцията: 5000 IU SC вечерта преди операцията. След операцията – 5000 IU SC всяка вечер.
 - 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.
 - 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.

4.) 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.

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

Прилага се dalteparin 120 IU/kg телесно тегло подкожно (SC) на всеки 12 часа до максимална доза 10 000 IU/12 часа. Освен ако не е специално противопоказно, пациентите трябва да получават съпътстващо лечение с ацетилсалицилова киселина (75 до 325 mg/ден). 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 продължително 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.

По принцип не е необходимо мониториране на антикоагулантния ефект, но то трябва да се има предвид при специфични популации от 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.

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

• **Месец 1**

Прилага се dalteparin 200 IU/kg общо телесно тегло подкожно (SC) еднократно дневно за първите 30 дни от лечението. Общата дневна доза не трябва да надвишава 18,000 IU дневно.

• **Месеци 2-6**

Dalteparin трябва да се прилага в доза приблизително 150 IU /kg подкожно, един път дневно, като се прилагат спринцовки с фиксирани дози и както е показано в Таблица 1:

Таблица 1: Определяне на дозировката за месеци 2-6

Телесно тегло (kg)	Доза Dalteparin (IU)
≤56	7500
57 до 68	10,000
69 до 82	12,500
83 до 98	15,000
≥99	18,000

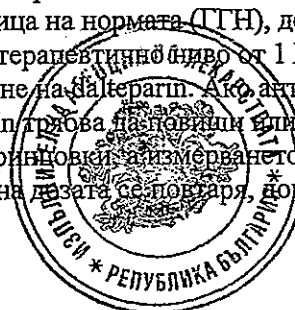
Намаление на дозите при тромбозитопения, индуцирана от химиотерапия:

Тромбозитопения – в случай на тромбозитопения, индуцирана от химиотерапия при брой на тромбоцитите <50,000/mm³, лечението с dalteparin трябва да бъде прекъснато, докато броят на тромбоцитите се възстанови над 50,000/mm³. При брой на тромбоцитите между 50,000 и 100,000/mm³, дозата на dalteparin трябва да се намали с 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 dalteparin трябва да се възобнови в пълната доза.

Таблица 2: Намаление на дозата на Dalteparin при тромбозитопения 50,000 – 100,000/mm³

Телесно тегло (kg)	Доза Dalteparin по схема (IU)	Редуцирана доза Dalteparin (IU)	Средна редукция на дозата (%)
≤56	7500	5000	33
57 до 68	10,000	7500	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 горона граница на нормата (ГН), дозата dalteparin трябва да бъде коригирана до поддържаща анти-Xa терапевтично ниво от 1 IU/ml (диапазон от 0.5-1.5 IU/ml), измерено 4-6 часа след инжектиране на dalteparin. Ако анти-Xa нивото е под или над терапевтичния диапазон, дозата dalteparin трябва да се коригира или намали, съответно чрез една от формите предварително напълнени спринцовки и измерването на анти-Xa трябва да се повтори след 3-4 нови дози. Това коригиране на дозата се повтаря, докато се достигне терапевтичното анти-Xa ниво.



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 (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Епидурална или спинална анестезия

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 (НСВС), 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) (виж раздел 4.3 Противопоказания).

Повишен риск от хеморагия

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.

Тромбоциторения

Особено внимание е необходимо, ако по време на лечение с dalteparin се развие бърза или сигнификантна тромбоцитопения (под $100\ 000/\mu\text{l}$ 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 (виж раздел 4.3 Противопоказания).

Мониторинг на анти-Ха пивата



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).

Взаимозаменяемост с други антикоагуланти

Dalteparin не може да бъде използван взаимозаменяемо (единица за единица) с нефракциониран хепарин, други нискомолекулни хепарини или синтетични полизахариди. Всяко от тези лекарства се различават по техните изходни суровини, процес на производство, физико-химични, биологични и клинични свойства, които водят до различия в биохимичната идентичност, дозировка и възможна клинична ефикасност и безопасност. Всяко от тези лекарства е уникално и има собствени препоръки за употреба.

Бременност

Приложението на лекарства, съдържащи бензилов алкохол като консервант, при недоносени кърмачета се свързва с фаталния "Gasping Syndrome". Тъй като бензиловият алкохол може да премине плацентата, dalteparin мултидозови флакони с консервант бензилов алкохол трябва да се използват с повишено внимание при бременни и само при ясна необходимост.

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 взаимодействие

Едновременното приложение на лекарства, повлияващи хемостазата като тромболитични агенти, други антикоагуланти, нестероидни противовъзпалителни лекарства или тромбоцитни инхибитори може да засили антикоагулантния ефект на dalteparin (виж раздел 4.2 Дозирание и начин на приложение - Нестабилни форми на исхемична болест на сърцето (нестабилна ангина и миокарден инфаркт без ST-елевация)).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност - Ако dalteparin се прилага по време на бременност, възможността за увреждане на плода е ниска. Въпреки това, тъй като възможността от увреждане не може да бъде напълно изключена, dalteparin трябва да бъде прилаган по време на бременност само, ако е ясно необходимо (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Лекарства, съдържащи бензилов алкохол – (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба - Бременност).

Кърмене – наличните данни за екскреция на dalteparin в кърмата са ограничени. При едно проучване при 15 кърмещи жени, получаващи профилактични дози dalteparin, се откриват малки количества с анти-Ха активност в кърмата, еквивалентни на съотношението кърма/плазма от <0.025 – 0.224. Тъй като перорална абсорбция на нискоморекулен хепарин е изключително ниска клиничните значения, ако има такива, от това малко количество антикоагулантна активност при кърмачетата, са неизвестни.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Ефектът на dalteparin върху способността за шофиране и работа с машини не системно оценен.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания

Най-честите ($\geq 1\%$) нежелани събития при пациентите, участващи в контролирани клинични проучвания, са:

Нарушения на кръвоносната и лимфната системи: обратима неимунологично-медирана тромбоцитопения (тип I)

Хепато-жлъчни нарушения: преходно повишение на чернодробните трансминази (ASAT, ALAT)

Общи нарушения и състояния на мястото на прилагане: хеморагия (кървене), хематом на мястото на инжектиране, алергични реакции и болка на мястото на инжектиране.

Не всички ефекти, изброени по-горе, са били причинно-свързани с терапията с dalteparin.

При постмаркетинговия опит, следните допълнителни нежелани ефекти са съобщавани:

Нарушения на кръвоносната и лимфната системи: имунологично-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (тип II, с или без придружаващи тромботични усложнения).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: кожна некроза, алоpecia

Нарушения на имунната система: анафилактични реакции

Наранявания, отравяния и процедурни усложнения: спинален или епидурален хематом.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Съобщавани са за ретроперитонеални и интракраниални кръвоизливи, някои от които са били фатални.

4.9. Предозиране

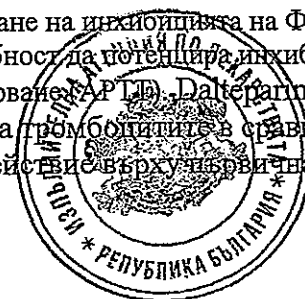
Антикоагулантният ефект, индуциран от dalteparin, може да бъде инхибиран от protamine. Protamine, обаче, има инхибиращо действие върху първичната хемостаза и трябва да бъде използван само в условията на спешност. Доза от 1 mg protamine неутрализира частично

ефекта на 100 IU (анти-Xa) dalteparin (въпреки че предизвиканото удължаване на времето на съсирване се неутрализира напълно, 25 до 50% от анти-Xa активността на dalteparin се запазва).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Антитромбозният ефект на dalteparin се дължи на засилване на инхибицията на Фактор Ха и тромбин. Dalteparin има в най-общ аспект, по-голяма способност да потенцира инхибицията на Фактор Ха, отколкото да удължи плазменото време на съсирване (APTT). Dalteparin има относително слаб ефект върху функцията и адхезията на тромбоцитите в сравнение с хепарин, в следствие на което притежава ограничено действие върху първичната хемостаза.



5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Абсорбция – Абсолютната бионаличност при здрави доброволци, измерена като анти-Фактор Ха активност, е $87 \pm 6\%$. Увеличаването на дозата от 2500 до 10,000 IU води до общо повишение на анти-Фактор Ха AUC, която е пропорционално по-висока с около една трета.

Разпределение – Обемът на разпределение на dalteparin анти-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 ± 0.3 и 2.3 ± 0.4 часа, съответно. По-дълги явни терминални полуживоти (3 до 5 часа) са наблюдавани след s.c. дозиране, вероятно поради забавена абсорбция.

Екскреция – Dalteparin се екскретира предимно чрез бъбреците, но биологичната активност на фрагментите, елиминирани през бъбреците, не е добре характеризирани. По-малко от 5% от анти-Ха активността е открита урината. Средният плазмен клирънс на dalteparin анти-Фактор Ха активност при здрави доброволци след еднократни интравенозни болусни дози от 30 и 120 анти-Фактор Ха IU/kg е 24.6 ± 5.4 и 15.6 ± 2.4 mL/hr/kg, съответно. Кореспондиращите средни диспозиционни полуживоти са 1.47 ± 0.3 и 2.5 ± 0.3 часа.

Специални популации

Хемодиализа – При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изискващи хемодиализа, средният терминален полуживот на анти-Фактор Ха активност след еднократна интравенозна доза от 5000 IU dalteparin е 5.7 ± 2.0 часа, т.е. значително по-дълъг от стойностите, наблюдавани при здрави доброволци и затова може да се очаква по-голяма акумулация при тези пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност, нарушения на фертилитета – 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, фетотоксични или тератогенни ефекти; не са били наблюдавани ефекти нито върху фертилитета, копулацията, или пери- и постнаталното развитие, когато е тествано при животни.

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 (анти-Ха), 10 000 IU/1 ml (анти-Ха), 25 000 IU/ml, 4 ml (анти-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

Fragmin sol. Inj. 25 000 IU/1 ml (анти-Xa), vial 4 ml – 24 месеца, след отваряне 2 седмици при температура под 30 °С.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при контролирана стайна температура под 25°С.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

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

FRAGMIN sol. Inj. 10000 IU/1 ml (анти-Xa): Ампула от стъкло тип I с обем на вместимост 2 ml.

FRAGMIN 7500 IU (anti-Xa)/0,3 ml, *FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/0.4 ml*, *FRAGMIN 12 500 IU (anti-Xa)/0.5 ml*, *FRAGMIN 15 000 IU (anti-Xa)/0.6 ml*, *FRAGMIN 18 000 IU (anti-Xa)/0.72 ml* – спринцовка от стъкло тип I и игла от неръждаема стомана.

FRAGMIN sol. Inj. 25 000 IU/1 ml (анти-Xa): Флакон.

6.6. Препоръки при употреба

Да се изхвърли всеки неизползван разтвор 14 дни след първото отваряне на мултидозов флакон.

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 (анти-Xa): 9900346

Fragmin sol. Inj. 5000 IU/0.2 ml (анти-Xa): 9900348

Fragmin sol. Inj. 10000 IU/1 ml (анти-Xa): 9900347

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

02.11.1999

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

