Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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 12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań
FRAGMIN 15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml, roztwór do wstrzykiwań
FRAGMIN 18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml, roztwór do wstrzykiwań

Dalteparinum natricum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fragmin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fragmin
3. Jak stosować lek Fragmin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fragmin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Fragmin i w jakim celu się go stosuje

Fragmin jest lekiem przeciwzakrzepowym, w postaci dalteparyny sodowej. Dalteparyna sodowa jest heparyną drobnocząsteczkową. Działanie przeciwzakrzepowe dalteparyny wiąże się z jej zdolnością do nasilania hamowania czynnika Xa i trombiny.

Lek Fragmin wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat w:

- Leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich.
- Niestabilnej chorobie wieńcowej (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q).
- Przewlekłym leczeniu objawowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi.
- Zapobieganiu krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek.
- Profilaktyce przeciwzakrzepowej związanej z zabiegami chirurgicznymi.
- Profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych 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.

Lek Fragmin wskazany jest do stosowania u dzieci w:

- Leczeniu zakrzepów krwi w żyłach (żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca i starszych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fragmin

Kiedy nie stosować leku Fragmin

- jeśli pacjent ma uczulenie na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową, lub heparynę niefrakcjonowaną, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- 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 wsierdzia;
- 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 na przykład w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i niestabilnej choroby wieńcowej) nie wolno stosować u pacjentów, u których zostanie wykonane znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe, lub inne zabiegi powodujące konieczność wykonania nakłucia lędźwiowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Fragmin należy to omówić z lekarzem lub farmaceutą.

- U pacjentów przed znieczuleniem rdzeniowym (zewnątrzoponowym lub podpajęczynówkowym) lub nakłuciem lędźwiowym. 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 niesteroidowe leki przeciwzapalne, 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. 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.
- U pacjentów w ramach profilaktyki zakrzepicy, wprowadzanie lub usuwanie cewnika do przestrzeni zewnątrzoponowej lub do rdzenia kręgowego należy wykonać po 10–12 godzinach od podania dawki dalteparyny. W przypadku pacjentów przyjmujących większe dawki leku Fragmin (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.
- U pacjentów, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe, należy zapewnić kontrolę pod kątem wystąpienia objawów niewydolności neurologicznej, takich jak: ból pleców, niedoczulica lub osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia czynności jelit i pęcherza moczowego. W przypadku wystąpienia tych objawów należy niezwłocznie powiadomić pielęgniarkę lub lekarza.
- U pacjentów, u których podejrzewa się wystąpienie objawów krwiaka nadoponowego lub podpajęczynówkowego, leczenie może wymagać odbarczenia rdzenia kręgowego.
- U pacjentów z protezami zastawek serca. Dawki profilaktyczne leku Fragmin nie są wystarczające, aby zapobiec zakrzepicy na zastawkach u tych pacjentów.
- U pacjentów z zatorowością płucną, którzy mają również zaburzenia krążenia, obniżone ciśnienie tętnicze lub są we wstrząsie, ze względu na brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu leku Fragmin.
- U pacjentów z szybko postępującą lub ciężką małopłytkowością (liczba płytek mniejsza niż 100 000/ μl lub mm^3) w trakcie stosowania leku. Lekarz powinien zalecić oznaczenie liczby płytek

krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Fragmin oraz regularne monitorowanie tego parametru w trakcie leczenia. W każdym przypadku zalecane jest przeprowadzenie badania *in vitro* przeciwciał przeciwpłytkowych w obecności heparyny niefrakcjonowanej lub heparyn drobnocząsteczkowych. Gdyby wynik tego badania był dodatni lub niejednoznaczny, bądź też w przypadku niewykonania takiego badania, lekarz powinien przerwać leczenie lekiem Fragmin.

- 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, u których lekarz powinien rozważyć monitorowanie działania przeciwzakrzepowego dalteparyny sodowej. Lekarz zaleci wykonanie odpowiednich badań.
- U pacjentów długotrwale dializowanych, lekarz zaleci odpowiednie dostosowanie dawki leku po wykonaniu badań aktywności anty-Xa. U pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy z nagłych wskazań, konieczne jest częste monitorowanie aktywności anty-Xa.
- U pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową tj. z niestabilną dławicą lub zawałem serca bez załamka Q, u których wystąpił pełnościenny zawał serca. U tych pacjentów lekarz może zalecić leczenie trombolityczne (przywracające przepływ krwi w zamkniętym lub zwężonym naczyniu krwionośnym). Równoczesne stosowanie leku Fragmin i leku trombolitycznego zwiększa ryzyko krwawień, jednak nie oznacza to, że należy zaprzestać stosowania leku Fragmin.
- U pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową leczonych długotrwale lekiem Fragmin, w przypadku upośledzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny >150 µmol/l). U tych pacjentów lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.
- U pacjentów z alergią lub istniejącym podejrzeniem o możliwej alergii na lateks (naturalna guma), lub u osób mających kontakt z osłonką igły leku Fragmin w ampułkostrzykawkach ze stwierdzoną lub możliwą alergią na lateks (naturalna guma). Osłonka igły leku Fragmin w ampułkostrzykawkach może zawierać lateks (naturalna guma). U wymienionych osób z nadwrażliwością na lateks, mogą wystąpić ciężkie reakcje uczuleniowe.

Z uwagi na ryzyko powstania krwiaka należy unikać dokonywania jakichkolwiek zastrzyków domięśniowych u pacjentów leczonych lekiem Fragmin w dawce dobowej powyżej 5 000 j.m.

Zamienność z innymi lekami przeciwzakrzepowymi
Dalteparyny nie można stosować zamiennie (jednostka za jednostkę) z niefrakcjonowaną heparyną, innymi heparynami drobnocząsteczkowymi lub syntetycznymi polisacharydami. Każdy z tych leków różni się pod względem stosowanych surowców, procesu wytwarzania oraz właściwości fizykochemicznych, biologicznych i klinicznych, co prowadzi do różnic dawkowania, a być może również skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Każdy z tych leków jest jedyny w swoim rodzaju i wymaga przestrzegania indywidualnych zaleceń lekarskich dotyczących stosowania.

Dzieci
Leku Fragmin nie stosuje się u noworodków poniżej 1. miesiąca życia.

Lek Fragmin a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Fragmin, jak również Fragmin może zmniejszać skuteczność innych leków przyjmowanych w tym samym czasie.

Leki, które zwiększają działanie leku Fragmin:
- leki stosowane w celu rozrzedzenia krwi (np. kwas acetylosalicylowy/aspiryna, dipirydamol, antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, acenokumarol i warfaryna);
- leki stosowane w celu zmniejszenia bólu i stanów zapalnych (np. indometacyna);
- niektóre leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. sulfinpirazon, probenecyd);
- niektóre leki moczopędne (np. kwas etakrynowy);
- roztwory podawane w celu zwiększenia objętości krwi (np. dekstrany);
- leki cytostatyczne (stosowane w leczeniu raka);
- leki trombolityczne stosowane w leczeniu pełnościennego zawału serca (np. TPA- tkankowy aktywator plazminogenu).

Leki, które mogą zmniejszać działanie leku Fragmin:
- leki stosowane w leczeniu alergii i kataru siennego (np. leki przeciwhistaminowe);
- leki stosowane w leczeniu niewydolności serca i chorób układu krążenia (np. leki zawierające naparstnicę jak digoksyna, digitoksyna);
- antybiotyki z grupy tetracyklin, które są stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- witamina C (np. zawarta w lekach witaminowych).

Inne leki, które mogą wpływać na działanie leku Fragmin:
- leki stosowane w leczeniu dławicy piersiowej (np. podawana dożylnie nitrogliceryna);
- antybiotyki, takie jak penicyliny podawane w dużych dawkach, które są stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- leki stosowane w profilaktyce i leczeniu malarii (np. chinina);
- nikotyna przyjmowana w wyniku palenia tytoniu lub preparatów ułatwiających zaprzestanie palenia.

Należy pamiętać, że jeśli pacjent jest leczony lekiem Fragmin z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, lekarz może odpowiednio dostosować dawkę kwasu acetylosalicylowego (aspiryny).

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci oparte są na doświadczeniach klinicznych; dane pochodzące z badań klinicznych są zbyt ograniczone, aby lekarz mógł dostosować odpowiednią dawkę leku Fragmin.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża
Lek należy stosować w trakcie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
Niewielkie ilości soli sodowej dalteparyny przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Lek Fragmin należy stosować w okresie karmienia piersią biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla matki.

Płodność
Brak danych wskazujących na wpływ leku Fragmin na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Fragmin nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Fragmin zawiera sód
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, Fragmin 10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml,
Fragmin 12 500 j.m.(anty-Xa/0,5 ml, Fragmin 15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml
i Fragmin 18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkostrzykawkę, to znaczy leki uznaje się za „wolne od sodu". Pacjentów będących na diecie niskosodowej oraz rodziców, których dzieci są leczone lekiem Fragmin, można poinformować, że te leki są zasadniczo „wolne od sodu".

Ten lek może być rozcieńczany roztworami zawierającymi sód . Należy poinformować lekarza jeśli pacjent lub dziecko jest na diecie niskosodowej.

3. Jak stosować lek Fragmin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Fragmin podaje się podskórnie, dożylnie lub pozaustrojowo (w obiegu dializacyjnym).

Leku Fragmin nie należy podawać domięśniowo.

W leczeniu zakrzepów występujących we krwi pacjenta lek Fragmin podaje się podskórnie.
Jeśli pacjent jest poddawany hemodializie lub hemofiltracji (procesy stosowane do oczyszczania krwi), lek Fragmin podaje się dożylnie lub do rurki dializacyjnej.
Dalteparynę można mieszać z izotonicznym roztworem do infuzji chlorku sodu (9 mg/ml) lub glukozy (50 mg/ml) w szklanych butelkach i pojemnikach z tworzywa sztucznego.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich
Lek Fragmin może być podawany podskórnie w jednej lub dwóch dawkach na dobę.
W trakcie terapii lekiem Fragmin można rozpocząć równoczesne podawanie antagonistów witaminy K. Lek Fragmin podaje się do czasu, kiedy stężenia czynników kompleksu protrombiny (czynniki: II, VII, IX, X) zmniejszą się do poziomu 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 przeciwzakrzepowego nie jest konieczne. Nie należy stosować pojedynczej dawki dobowej większej niż 18 000 j.m.
Dawkowanie z ampułkostrzykawki 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 przeciwzakrzepowego, jednak należy je rozważyć u szczególnych pacjentów (patrz punkt 2: Ostrzeżenia i środki ostrożności). Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia leku 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
Lek 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 1 000 j.m. aż do uzyskania zadowalającego efektu. Alternatywnie można podać dożylną iniekcję bolusową 30 do 40 j.m./kg całkowitej masy ciała, a następnie 10 do 15 j.m./kg mc./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./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./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
Lek Fragmin należy podawać podskórnie. Monitorowanie działania przeciwzakrzepowego na ogół nie jest konieczne. W przypadku monitorowania, krew należy pobierać w chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia leku 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 lek podaje się przez 5 do 7 dni lub dłużej).
- **Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. z chorobą nowotworową)**
  Podawać lek Fragmin do momentu uruchomienia pacjenta (na ogół przez 5 do 7 dni lub dłużej).
  1. Początek podawania leku 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 leku 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 lek Fragmin przez okres do 5 tygodni po zabiegu, wybierając jeden z podanych poniżej sposobów leczenia.
1. Początek podawania leku 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 leku 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 leku po zabiegu:
   2 500 j.m. podskórnie po 4 do 8 godzinach 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 chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych
Zalecana dawka leku Fragmin wynosi 5 000 j.m. raz dziennie. 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.

Sposób podawania
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.

W celu zapoznania się z dokładną instrukcją podawania, patrz punkt poniżej **Jak wstrzykiwać lek Fragmin.**

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 2: Ostrzeżenia i środki ostrożności). Krew należy pobierać w chwili występowania maksymalnego stężenia leku w osoczu (po 3 do 4 godzin 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/dobę). Podawać lek Fragmin w dawce 120 j.m./kg mc. podskórnie co 12 godzin do maksymalnej dawki 10 000 j.m./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 leku Fragmin do przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji (takiego jak interwencje przezskórne lub przeszczep pomostowy omijający tętnicę wieńcową). Leku nie należy stosować dłużej niż przez 45 dni. Dawkę leku 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi

<u>Miesiąc 1</u>
Przez pierwsze 30 dni leczenia lek Fragmin należy podawać raz na dobę, podskórnie (sc.), w dawce 200 j.m./kg mc. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekraczać 18 000 j.m.

<u>Miesiące 2-6</u>
Lek Fragmin należy podawać raz na dobę, podskórnie, w dawce ok. 150 j.m./kg mc. Wielkość dawki leku podawanej z jednodawkowej ampułkostrzykawki wyznacza się według poniższej tabeli.

Masa ciała (kg)	**Dawka leku Fragmin (j.m.)**
≤56	7 500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
≥99	18 000

<u>Zmniejszenie dawki w przypadku małopłytkowości w przebiegu chemioterapii</u>
W badaniach klinicznych stosowano następujące zasady dawkowania:
W przypadku małopłytkowości indukowanej chemioterapią z liczbą płytek krwi <50 000/mm^3 należy wstrzymać podawanie leku Fragmin do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do poziomu powyżej 50 000/mm^3. Jeśli liczba płytek krwi znajduje się w przedziale pomiędzy 50 000 a 100 000/mm^3, dawkę leku Fragmin należy zmniejszyć o 17% do 33% dawki początkowej (w zależności od masy ciała

pacjenta). Z chwilą, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości ≥100 000/mm^3, należy powrócić do pełnej dawki leku Fragmin.

Tabela 1. Zmniejszenie dawki leku Fragmin w przypadku małopłytkowości w przedziale 50 000 – 100 000/mm^3, dawkowanie przy użyciu jednodawkowych ampułkostrzykawek

Masa ciała (kg)	Planowa dawka leku Fragmin (j.m.)	Zmniejszona dawka leku Fragmin (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 leku Fragmin 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 leku Fragmin 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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach (żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ))

Zalecane dawki zależą od masy ciała i grupy wiekowej dziecka i zostaną obliczone przez lekarza. Lekarz poinformuje o zindywidualizowanej dawce leku Fragmin zgodnie z tymi kryteriami. Nie należy zmieniać dawkowania i schematu leczenia bez konsultacji z lekarzem.

Poniżej przedstawiono zalecaną dawkę początkową dla dzieci i młodzieży w zależności od ich wieku:
Dzieci w wieku od 1. miesiąca do poniżej 2 lat: 150 j.m./kg mc. dwa razy na dobę.
Dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 8 lat: 125 j.m./kg mc. dwa razy na dobę.
Dzieci w wieku od 8 do poniżej 18 lat: 100 j.m./kg mc. dwa razy na dobę.

Działanie leku Fragmin jest monitorowane po podaniu dawki początkowej, a następnie dawka zostanie dostosowana na podstawie badania krwi.

Jak wstrzykiwać lek Fragmin

Lek Fragmin podaje się pod skórę. W tej części ulotki wyjaśniono, w jaki sposób należy podawać lek Fragmin sobie lub dziecku. Należy postępować zgodnie z tymi instrukcjami dopiero po przeszkoleniu przez lekarza. W przypadku braku pewności, co zrobić, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy wstrzyknąć (podać) dawkę leku Fragmin w porach dnia zalecanych przez lekarza.

Jeżeli konieczne jest rozcieńczenie przed podaniem leku Fragmin dzieciom, powinien je wykonać fachowy personel medyczny. Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza dotyczącymi sposobu i czasu wstrzykiwania dostarczonego rozcieńczonego leku.

Należy wykonać czynności opisane poniżej

Krok 1: Sposób przygotowania ampułkostrzykawki do wstrzyknięcia leku Fragmin.

Należy zdjąć nasadkę z ampułkostrzykawki. W ampułkostrzykawce pojawi się pęcherzyk powietrza. Powinien on znajdować się najbliżej tłoka i nie należy go wypychać przed wstrzyknięciem. Ampułkostrzykawka jest gotowa do wstrzyknięcia. Należy przejść do kroku 2.

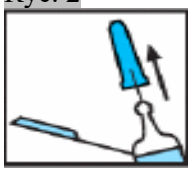
<Ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły Needle-Trap>
System zabezpieczenia igły Needle-Trap został specjalnie zaprojektowany, aby zapobiegać wypadaniu igły po prawidłowym podaniu leku Fragmin. Składa się z plastikowego urządzenia zabezpieczającego przymocowanego do etykiety naklejonej na strzykawkę. Służy do uniknięcia przypadkowych ukłuć po prawidłowym wstrzyknięciu leku Fragmin. Zabezpieczenie igły Needle-Trap składa się z plastikowej klapki (chwytaka) ułożonej równolegle wzdłuż igły, mocno przymocowanej do etykiety na cylindrze strzykawki.
Aby system zabezpieczenia został uruchomiony, należy wykonać następujące czynności: Podnieść strzykawkę, chwycić końcówkę plastikowego chwytaka igły i odgiąć ją od osłonki (patrz Ryc. 1).

Ryc. 1



Należy zdjąć szarą gumową osłonę igły, ciągnąc ją prostym ruchem (patrz Ryc. 2).

Ryc. 2

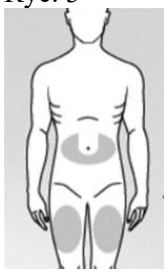


W ampułkostrzykawce można zaobserwować pęcherzyk powietrza. Powinien tam być i należy go zignorować. Ważne jest, aby jeszcze nie naciskać tłoka, ponieważ część leku może zostać utracona. Pęcherzyków powietrza w jednorazowych ampułkostrzykawkach nie należy wypychać przed wstrzyknięciem, ponieważ może to prowadzić do utraty leku, a tym samym zmniejszenia dawki. Ampułkostrzykawka jest gotowa do wstrzyknięcia. Należy przejść do kroku 2.

Krok 2: Wybór i przygotowanie miejsca do wstrzyknięcia podskórnego

Należy wybrać jedno z zalecanych miejsc wstrzyknięcia poniżej (patrz zacienione obszary Ryc. 3):
Obszar w kształcie litery „U” wokół pępka.
Bok pośrodku ud.

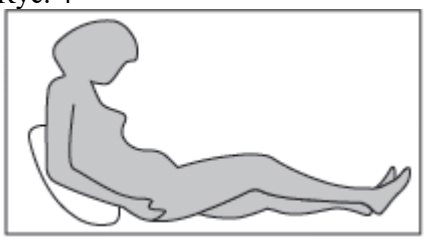
Ryc. 3



- Za każdym razem, podając dawkę, należy ją wstrzykiwać w inne miejsce.
- Nie wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest wrażliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać obszarów z bliznami.
- Jeśli osoba dorosła lub dziecko ma łuszczycę, leku nie należy wstrzykiwać bezpośrednio w żadne wypukłe, grube, czerwone lub łuszczące się plamy na skórze („łuszczycowe zmiany skórne”).
- Należy umyć i osuszyć ręce.
- Należy oczyścić miejsce wstrzyknięcia nowym wacikiem nasączonym alkoholem, wykonując ruchy okrężne. Skóra powinna dokładnie wyschnąć. Nie należy dotykać ponownie tego obszaru przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Krok 3: Przyjęcie właściwej pozycji
Dorosły lub dziecko powinno siedzieć lub leżeć do głębokiego wstrzyknięcia podskórnego. Jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcie sobie, należy usiąść w wygodnej pozycji siedzącej, tak aby móc widzieć swój brzuch (patrz Ryc. 4).

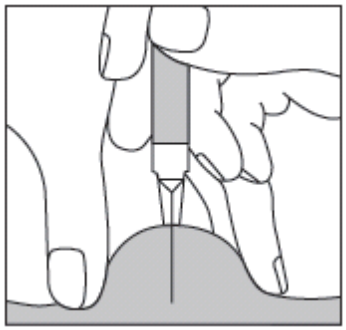
Ryc. 4



Krok 4:
Za pomocą kciuka i palca wskazującego należy chwycić jedną ręką fałd skóry. Drugą ręką należy trzymać strzykawkę jak ołówek. To będzie miejsce wstrzyknięcia leku.

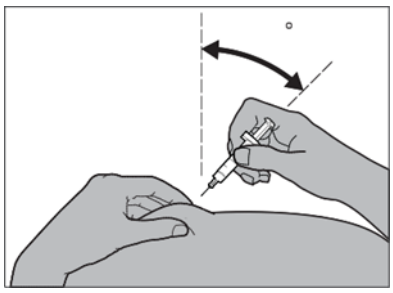
Krok 5:
W przypadku wstrzykiwania leku Fragmin osobie dorosłej lub sobie, należy trzymać ampułkostrzykawkę nad fałdem skóry, pod kątem prostym (tj. pionowo, jak na schemacie, a nie pod kątem). Należy wkłuć igłę w skórę, aż igła zostanie całkowicie wprowadzona (patrz Ryc. 5).

Ryc. 5



W przypadku wstrzykiwania leku Fragmin dziecku, należy wbić igłę w skórę szybkim, krótkim ruchem pod kątem od 45° do 90° (patrz Ryc. 6).

Ryc. 6



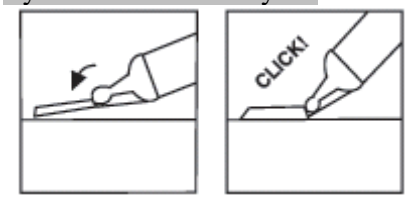
Krok 6:
Należy wcisnąć tłok do samego końca powolnym, stałym tempem, aby podać odpowiednią dawkę. Podczas wstrzykiwania należy w dalszym ciągu trzymać fałd skóry, a następnie zwolnić go i wyciągnąć igłę.

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się wyciek krwi, należy delikatnie ucisnąć. Nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia, ponieważ może to powodować powstawanie siniaków.

Należy przyłożyć wacik w miejscu wstrzyknięcia na 10 sekund. Może wystąpić niewielkie krwawienie. Nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia. Miejsce wstrzyknięcia można zakryć opatrunkiem.

Krok 6: Jeśli strzykawka posiada element Needle-Trap igły, należy aktywować zabezpieczenie igły
Należy umieścić plastikowy chwytak na twardej, stabilnej powierzchni i jedną ręką obrócić cylinder strzykawki do góry w kierunku igły, wpychając igłę do nakładki, gdzie zablokuje się na swoim miejscu (patrz Ryc. 7
Należy kontynuować zginanie igły, aż strzykawka przekroczy kąt 45 stopni z płaską powierzchnią, aby stała się trwale bezużyteczna (patrz Ryc. 8

Ryc. 7 Ryc. 8



Krok 7:
Należy wyrzucić ampułkostrzykawkę i igłę do pojemnika na ostre przedmioty. Należy trzymać pojemnik na ostre przedmioty w miejscu niedostępnym dla innych osób. Gdy pojemnik na ostre przedmioty jest prawie pełny, należy wyrzucić go zgodnie z instrukcją lub skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Dawka zostanie dostosowana zgodnie z wiekiem i masą ciała dziecka. U młodszych dzieci może być wymagana nieco większa dawka leku Fragmin na kg mc. niż u dorosłych. Lekarz dostosuje odpowiednią dawkę dla pacjenta. W celu monitorowania działania leku Fragmin, podczas leczenia, personel medyczny może pobrać próbkę krwi.

Stosowanie leku Fragmin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby
Lek wymaga ostrożnego stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 2: Ostrzeżenia i środki ostrożności).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fragmin
W zależności od występujących objawów lekarz zastosuje odpowiednie leczenie. Przeciwzakrzepowe działanie leku Fragmin można zahamować podaniem protaminy. 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) leku Fragmin (chociaż wywołane wydłużenie czasu krzepnięcia zostaje w pełni zneutralizowane, utrzymuje się z zachowaniem 25%-50% aktywności anty-Xa dalteparyny sodowej).

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- łagodna, odwracalna małopłytkowość (typu I)
- krwotok (krwawienie)
- przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (enzymów wątrobowych, AspAT, AlAT)
- podskórny krwiak w miejscu podania
- ból w miejscu podania

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- nadwrażliwość

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)
- martwica skóry
- przemijające łysienie

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez)
- reakcje anafilaktyczne
- krwawienia wewnątrzczaszkowe (niektóre zakończone zgonem)
- krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej (niektóre zakończone zgonem)
- wysypka
- krwiak podpajęczynówkowy lub nadoponowy

Produkty heparyny mogą powodować hipoaldosteronizm (polegający na zmniejszonym wydzielaniu aldosteronu - hormonu kory nadnerczy), co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu krwi (hiperkaliemia). Rzadko, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą, może wystąpić klinicznie znacząca hiperkaliemia.

W przypadku długotrwałego stosowania leku Fragmin istnieje ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Szacuje się, iż działania niepożądane u dzieci będą takie same jak u dorosłych, jednak istnieją tylko ograniczone dane dotyczące wystąpienia możliwych działań niepożądanych w trakcie długotrwałego leczenia u dzieci.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fragmin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Ampułkostrzykawki przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fragmin

- Substancją czynną leku jest dalteparyna sodowa.

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

Nr	Objętość	Dalteparyna sodowa *(Dalteparinum natricum)*
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.	0,5 ml	12 500 j.m. anty-Xa
6.	0,6 ml	15 000 j.m. anty-Xa
7.	0,72 ml	18 000 j.m. anty-Xa

- Pozostałe składniki to:

Nr	Dawka/Objętość	Substancje pomocnicze
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	sodu chlorek sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
5.	12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
6.	15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań
7.	18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml	sodu wodorotlenek lub kwas solny (korekcja pH 5-7,5) woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Fragmin i co zawiera opakowanie

Roztwór do wstrzykiwań dostępny jest w ampułkostrzykawce z igłą zawierającą pojedynczą dawkę leku (szkło klasy I) z osłonką igły (guma), korkiem tłoka (guma chlorobutylowa), tłokiem (polipropylen lub polistyren) z (lub bez) elementu Needle-Trap jako zabezpieczenie. Osłonka igły może zawierać lateks.

Nr	Dawka/Objętość	Rodzaj i zawartość opakowania
1.	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułkostrzykawek z igłą po 0,2 ml 20 ampułkostrzykawek z igłą po 0,2 ml
2.	5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml	10 ampułkostrzykawek z igłą po 0,2 ml 20 ampułkostrzykawek z igłą po 0,2 ml
3.	7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml	10 ampułkostrzykawek z igłą po 0,3 ml 20 ampułkostrzykawek z igłą po 0,3 ml
4.	10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml	5 ampułkostrzykawek z igłą po 0,4 ml
5.	12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml	5 ampułkostrzykawek z igłą po 0,5 ml
6.	15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml	5 ampułkostrzykawek z igłą po 0,6 ml

7.	18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml	5 ampułkostrzykawek z igłą po 0,72 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca:
2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml; 5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml; 7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870 Puurs
Belgia

Catalent France Limoges S.A.S.
Z.I. Nord, 53 rue de Dion Bouton
87280 Limoges
Francja

10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml,12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml; 15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml;
18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870 Puurs
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku, należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:
Pfizer Polska Sp. z o.o.
tel. 22 335 61 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06/2022