KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FRAGMIN® 10000 IU / ml enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ml'de:

Etkin madde:

Dalteparin sodyum	10000 IU (Anti-faktör Xa)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	0 – 7.9 mg

Dalteparin sodyumun etkinliği; 1. Uluslararası Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Standartlarına göre, uluslararası Anti-faktör Xa ünitesi (IU) olarak ifade edilir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul.

Berrak, partikülsüz, renksiz veya saman sarısı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Akut derin ven trombozu tedavisinde;
- Akciğer embolisinin tedavisinde;
- Akut veya kronik böbrek yetersizliği ile ilişkili olarak, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon sırasında ekstrakorporeal sistemdeki pıhtılaşmanın önlenmesinde;
- Kararsız angina ve ST elevasyonu olmayan miyokart infarktüsünde;
- Cerrahi ile bağlantılı tromboprofilakside;
    - Tromboembolik risk tasıyan genel cerrahi hastalarında ;
    - Kalça replasman ameliyatlarında;
- Medikal tedavi gören ve hastalıkları nedeniyle hareketleri kısıtlanmış olan hastalarda DVT profilaksisinde;
- Venöz tromboemboli geçirmiş kanserli hastaların venöz tromboemboli tedavisinde ve uzun dönem profilaksisinde

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Genel

FRAGMİN®'İ INTRAMUSKÜLER YOLDAN UYGULAMAYINIZ.

IV çözeltilerle kullanımı

FRAGMİN®, cam şişe veya plastik torbalarda izotonik sodyum klorür (9 mg/ml) veya izotonik glukoz (50 mg/ml) infüzyon solüsyonları içinde uygulanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

1. Akut derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisi

Yetişkinlerde önerilen doz: Tek doz enjektörler

Ağırlık (kg)	Doz
< 46	7.500 IU
46-56	10.000 IU
57-68	12.500 IU
69-82	15.000 IU
83 ve üstü	18.000 IU

Günlük tek doz 18.000 IU'yu geçmemelidir.

Yüksek kanama riski olan hastalarda, FRAGMİN® için detaylandırılan günde iki kez uygulamaya göre tedavi önerilmektedir.

Yetişkinlerde önerilen doz: Ampul
FRAGMİN®; günlük tek bir enjeksiyon şeklinde veya günde iki kez enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

(a) Günde bir kez uygulama
Günde bir kez 200 IU/kg vücut ağırlığı subkutan olarak uygulanır. Antikoagülan etkinin izlenmesi gerekli değildir. Günlük tek doz 18.000 IU'yu geçmemelidir.

(b) Günde iki kez uygulama
Yüksek kanama riski olan hastalarda 100 IU/kg vücut ağırlığı subkutan olarak günde iki kez uygulanabilir. Tedavinin izlenmesi genellikle gerekli değildir fakat bir fonksiyonel anti- Faktör Xa tayini testi ile yapılabilir. Maksimum plazma seviyeleri, numunelerin alınması gereken subkutan uygulamayı takiben 3-4 saat sonra elde edilir. Önerilen plazma seviyeleri 0.5 – 1.0 IU (anti-Faktör Xa) / ml arasındadır.

Vitamin K antagonistleri ile eşzamanlı antikoagülasyona hemen başlanabilir. FRAGMİN® tedavisine protrombin kompleksi seviyeleri (faktör II, VII, IX ve X) terapötik düzeye inene kadar devam edilir. Normalde en az 5 günlük kombine tedavi gereklidir.

2. Hemodiyaliz ve hemofiltrasyon sırasında ekstrakorporeal sistemdeki pıhtılaşmanın önlenmesi

(i) Hemodiyaliz ve hemofiltrasyon sırasında pıhtılaşmanın önlenmesi
Kronik böbrek yetersizliğinde; bilinen ek kanama riski bulunmayan hastalar için dozaj:
(a) Uzun dönem hemodiyaliz veya hemofiltrasyon – 4 saatten fazla hemodiyaliz/hemofiltrasyon süresi;
10-15 IU (anti-Faktör Xa)/kg vücut ağırlığı /saat'lik bir infüzyon ile devam eden FRAGMİN®
30-40 IU (anti-Faktör Xa) /kg vücut ağırlığı bir bolus enjeksiyon

(b) Kısa süreli hemodiyaliz veya hemofiltrasyon – 4 saatten kısa süreli hemodiyaliz/hemofiltrasyon

Yukarıdaki gibi veya tek IV bolus enjeksiyon olarak FRAGMİN® 5000 IU (anti-Faktör Xa)

Hem uzun süreli hem de kısa süreli hemodiyaliz ve hemofiltrasyon için, plazma anti-Faktör Xa seviyeleri 0.5-1.0 IU (anti-Faktör Xa) / ml aralığında olmalıdır.

Akut böbrek yetmezliğinde veya kronik böbrek yetmezliğinde, yüksek kanama riski olan hastalarda dozaj;

4 – 5 IU (anti-Faktör Xa)/kg vücut ağırlığı /saat'lik bir infüzyon ile devam eden FRAGMİN® 5 – 10 IU (anti-Faktör Xa) /kg vücut ağırlığı bir bolus enjeksiyon

Plazma anti-Faktör Xa seviyeleri 0.2-0.4 IU (anti-Faktör Xa) / ml aralığında olmalıdır.

Gerekli görüldüğünde, uygun bir kromojenik substrat miktar tayini kullanılarak anti-Faktör Xa aktivitesinin analizi ile FRAGMİN®'in antitrombotik etkisinin izlenmesi önerilir. Bunun nedeni, FRAGMİN®'in APTT veya trombin zamanı gibi pıhtılaşma testlerinde sadece orta derecede bir uzama etkisi göstermesidir.

3. Kararsız Koroner Arter Hastalığı (Kararsız angina ve ST elevasyonu olmayan miyokart infarktüsü)
120 IU/ kg vücut ağırlığı hekimce yararlı olduğu düşünüldüğünde 8 güne kadar 12 saatlik subkutan uygulama ile uygulanır. Maksimum doz 10,000IU/12 saattir

8 günden fazla tedavi gerektiren hastalar, anjiyografi/revaskülarizasyon beklenirken, 12 saatlik aşağıdaki tabloda belirtilen dozlar alınmalıdır:

Ağırlık (kg)	Doz
kadın < 80 kg ve erkek <70 kg	5000 IU
kadın ≥ 80 kg ve erkek ≥70 kg	7500 IU

Tedavinin revaskülarizasyon prosedürü (PTCA veya CA BG) gününe kadar verilmesi ancak 45 günden uzun sürmemesi önerilir

4. Cerrahi ile birlikte tromboprofilaksi:

a) Orta şiddette tromboz riski olan hastalarda cerrahi tromboprofilaksi
Cerrahi prosedür öncesi 1-2 saat 2500 IU subkutan olarak uygulanır ve takiben genellikle 5-7 gün veya daha uzun süre olmak üzere hasta mobilize hale gelene kadar her sabah 2500 IU subkutan uygulanır.

b) Yüksek şiddette tromboz riski olan hastalarda cerrahi tromboprofilaksi
Cerrahi prosedür öncesi 1-2 saat 2500 IU subkutan olarak uygulanır ve 8-12 saat sonra 2500 IU subkutan uygulanır. Takip eden günlerde her sabah 5000 IU subkutan uygulanır.

Alternatif olarak, 5000 IU cerrahi prosedürden önceki akşam 5000 IU subkutan uygulanır ve 5000 IU sukutan sonraki akşamlarda uygulanır

Genellikle 5-7 gün veya daha uzun süre olmak üzere hasta mobilize hale gelene kadar tedaviye devam edilir.

c) Kalça replasman cerrahisinde uzatılmış tromboprofilaksi
Operasyon öncesi akşam 5000 IU subkutan uygulanır ve takip eden akşamlarda 5000 IUsubkutan uygulanır. Tedaviye operasyon sonrası 5 hafta boyunca devam edilir.

Hasta prosedür sırasında yüksek hemoraji riski taşıdığından operasyon öncesi FRAGMİN® kullanımının uygun olmadığı düşünülüyorsa FRAGMİN® operasyon sonrası uygulanabilir.

d) Medikal hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi
Dalteparin sodyumun önerilen dozu günde bir kez 5000 IU'dur. Dalteparin sodyum ile tedavi 14 güne kadar reçetelenir.

5. Hareketleri kısıtlanmış hastalarda tromboprofilaksi:

Günde bir kere 5000 IU SC uygulanmalıdır. Hareket kısıtlanması devam eden hastalarda tedavi süresi genellikle 12 – 14 gün ya da daha uzundur. Antikoagülan etkinin takibi genelde gerekli değildir.

6. Kanser hastalarında VTE rekürensinin azaltılması için, uzamış semptomatik VTE tedavisi

Yetişkinler için doz: Tek doz enjektörler
Solid tümörü olan hastalar: Semptomatik venöz tromboembolinin idame tedavisi ve tekrarlamasının önlenmesi

1. ay
Tedavinin ilk 30 günü için FRAGMİN® günde bir kez 200 IU/kg toplam vücut ağırlığı subkutan olarak uygulanır. Toplam günlük doz günlük 18.000 IU'yu geçmemelidir.

Ağırlık (kg)	Doz
< 46	7.500 IU
46-56	10.000 IU
57-68	12.500 IU
69-82	15.000 IU
83 ve üstü	18.000 IU

CLOT çalışmasında 132 kg'a kadar ağırlıktaki hastada 18.000 IU'luk maksimum doz uygulanmıştır.
Kemoterapi ile indüklenen trombositopeni olduğunda, FRAGMİN® dozu aşağıdaki şekilde ayarlanmalıdır:
- 50,000 ile 100,000 /mm^3 arası trombosit sayımı görülen FRAGMİN® alan hastalarda, trombosit sayımı ≥ 100,000/mm^3 olana kadar FRAGMİN® dozu günlük 2,500 IU'ya düşürülmelidir.
- <50,000 / mm^3 trombosit sayımı olan FRAGMİN® alan hastalarda, trombosit sayımı 50,000 / mm^3 'ün üstüne çıkana kadar FRAGMİN® kullanımına son verilmelidir.

2-6. aylar
FRAGMİN®, kullanıma hazır enjektörler kullanılarak günde bir kez subkutan 150 IU/kg'lık bir dozda ve aşağıdaki tabloda görüldüğü şekilde uygulanmalıdır:

Vücut ağırlığı (kg)	Dalteparin sodyum doz (IU)
≤ 56	7.500
57-68	10.000
69-82	12.500
83-98	15.000
≥99	18.000

Önerilen tedavi dozu 6 aydır (FRAGMİN® tedavisinin ilk ayı dahil). Bu dönem sonrası tedaviye devam edilip edilmemesi özellikle kanserin ilerlemesini göz önüne alarak bireysel yarar/zarar oranı doğrultusunda değerlendirilir. CLOT çalışmasında 6 aydan daha uzun dalteparin kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Kemoterapinin indüklediği trombositopeni durumunda, FRAGMİN® dozu aşağıdaki şekilde belirlenmelidir:
- <50,000 mm^3 trombosit sayımı olan hastalarda, trombosit sayımı 50,000 mm^3'ün üzerine çıkana kadar FRAGMİN® tedavisine ara verilmelidir.
- 50,000 ile 100,000 /mm^3 arası trombosit sayımı için, FRAGMİN® hastanın ağırlığına bağlı olarak aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde azaltılmalıdır. Trombosit sayımı ≥ 100,000/mm^3 olduğunda FRAGMİN®'in tam dozda kullanımına dönülebilir.

Vücut ağırlığı (kg)	Normal FRAGMİN® dozu (IU)	Azaltılmış FRAGMİN® dozu (IU)
≤56	7.500	5.000
57 – 68	10.000	7.500
69 – 82	12.500	10.000
83 – 98	15.000	12.500
≥ 99	18.000	15.000

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin düzeyi> normal değerin 3 katı), FRAGMİN® dozu, anti-faktör Xa terapötik seviyesi 1 IU/mL (0.5 – 1.5 IU/mL) olacak şekilde ayarlanmalıdır (anti-faktör Xa ölçümü FRAGMİN® enjeksiyonundan 4 – 6 saat sonra yapılmalıdır). Eğer anti-faktör Xa seviyesi terapötik aralığın altında veya üstündeyse, FRAGMİN® dozu sırasıyla artırılmalı veya azaltılmalıdır, 3 – 4 yeni doz uygulamasından sonra anti-faktör Xa ölçümü tekrarlanmalıdır. Terapötik anti-faktör Xa seviyesi yakalanana kadar bu doz ayarlamasına devam edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:
Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması gerekebilir ve bu hastalar izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda FRAGMİN®'in güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Mevcut veriler bölüm 5.1 ve 5.2'de anlatılmıştır ancak pozoloji üzerine öneri bulunmamaktadır.

Çocuklarda anti-faktör Xa seviyelerinin izlenmesi
Çocuklar gibi dalteparin sodyum alan belli özel popülasyonlar için dozlama sonrası 4. saatte pik anti-faktör Xa seviyelerinin ölçülmesi düşünülmelidir. Günde bir kez uygulanan dozlarla yapılan terapötik tedaviler için, dozlama sonrası 4. saatte ölçülen pik anti-faktör Xa seviyeleri genel olarak 0.5 ila 1.0 IU/mL arasında kalmalıdır. Yenidoğanlarda olduğu gibi düşük ve değişken fizyolojik böbrek fonksiyonu durumunda; anti-faktör Xa seviyelerinin yakın takibi gerekmektedir. Profilaksi tedavisi için anti-faktör Xa seviyeleri genellikle 0.2-0.4 IU/mL arasında tutulmalıdır.

Tüm antitrombotik ajanlarla olduğu gibi, dalteparin sodyum uygulaması ile sistemik kanama riski bulunmaktadır. Yeni operasyon geçirmiş hastalarda, dalteparin sodyum ile yüksek doz tedavide dikkatli olunmalıdır. Tedaviye başlamadan önce hastalar kanama komplikasyonları için dikkatlice izlenmelidir. Bu, hastaların düzenli fiziksel muayenesi, cerrahi direnajın yakından izlenmesi ve periyodik hemoglobin ölçümü, ve anti-faktör Xa saptaması yoluyla yapılabilir.

Geriyatrik popülasyon:
Etkililik açısından yaşlı hastalar ile genç hastalar arasında genel olarak bir fark gözlenmemiştir. Bazı çalışmalar kanama riskinin yaş ile arttığını göstermiştir. Yaşlı hastalar (özellikle seksen yaş ve üzeri hastalar) terapötik doz aralıklarında kanama komplikasyonları için artmış risk altında olabilirler. Dikkatli klinik izleme önerilmektedir. Doz aralıkları için ve birlikte kullanılan ilaçlar (özellikle anti-trombositer ilaçlar) açısından, özellikle vücut ağırlığı düşük (45 kg'den az) ve bunlar arasında böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu bilinen hastalar için özel bir dikkat gösterilmesi önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Dalteparine, diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlere ve/veya heparinlere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Bilenen veya şüphelenilen immünolojik kaynaklı heparinin indüklediği trombositopeni (tip II) hikayesi,
- Aktif, klinik olarak anlamlı kanama (gastrointestinal ülser, kanama veya serebral kanama)
- Ciddi koagülasyon bozuklukları,
- Akut veya sub-septik endokardit,
- Merkezi sinir sistemi, göz veya kulak ile ilgili travmalar ve/veya cerrahi girişimler,
- Spinal yada epidural anestezi veya benzeri spinal ponksiyon gerektiren işlemler uygulanacak hastalarda, birlikte uygulanacak yüksek doz FRAGMİN® tedavisi (örn. Akut derin ven trombozu, pulmoner emboli ve kararsız koroner arter hastalığı tedavisi için gerekli dozlar), yüksek kanama riski nedeniyle kontrendikedir.
- Profilaksi yerine tedavi için FRAGMİN® alan hastalarda, elektif cerrahi prosedürlerde lokal ve/veya bölgesel anestezi kontrendikedir.
- Dalteparin, sistemik emboliden kaynaklanmıyorsa, yakın zamanda (3 ay içinde) inme geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.
- Hemorajik perikardiyal efüzyon ve hemorajik plevral efüzyon

Venöz tromboembolik olay sırasında 40 kg'dan daha düşük vücut ağırlığına sahip kanser hastalarında veri yetersizliği sebebiyle FRAGMİN®, semptomatik VTE'nin devam tedavisi ve tekrarlanmasının önlenmesinde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FRAGMİN® intramüsküler olarak uygulanmamalıdır.
Diğer antikoagulanlarda olduğu gibi, kanama, FRAGMİN® tedavisi sırasında da herhangi bir bölgede görülebilir. Hematokrit değerinde veya kan basıncında beklenmedik bir düşme, kanama bölgesi için bir araştırma yapılmasına yönlendirmelidir.

Çocuklarda tedavi ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır.

Yirmi dört saatlik FRAGMİN® dozu 5000 IU'den yüksekse, hematom riski nedeniyle, diğer ilaçların intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Epidural veya spinal anestezi
Epidural/spinal anestezi ya da spinal ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonlara karşı önlem amacıyla, düşük molekül ağırlıklı heparin veya heparinoidler ile antikoagülan tedavisi altında olan ya da antikoagülan tedavi uygulanması düşünülen hastalar, uzun süreli ya da kalıcı felce neden olabilecek epidural ya da spinal hematom gelişmesi riski altındadır. Analjezi uygulaması için yerleştirilen epidural kateterlerin kullanılması ya da nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİ ilaçlar), trombosit inhibitörleri veya diğer antikoagülanlar gibi hemostazı etkileyen ilaçların kullanılması bu vakalardaki hematom riskini artırır. Ayrıca, travmatik ya da tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon ile de bu riskin arttığı görülmüştür. (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Hekim, tromboprofilaksi için antikoagülan alan hastalarda, epidural/spinal anesteziden önce yarar/risk oranını iyi değerlendirmelidir.

Hekimin, klinik karar doğrultusunda, peridural veya spinal anestezi uygulanan hastaya antikoagülasyon uygulamaya karar vermesi halinde, sırt ağrısı, duyusal veya motor bozukluklar (alt ekstremitelerde uyuşukluk veya güçsüzlük) ve bağırsak veya mesane disfonksiyonu gibi

nörolojik bozukluğa ilişkin belirti ve semptomları saptamak üzere son derece dikkatli olunmalı ve sıklıkla takip yapılmalıdır. Hemşireler, bu belirti ve semptomları saptamak üzere eğitilmelidir. Hastalara, bunlardan herhangi birini kendilerinde fark etmeleri halinde, durumu derhal bir hemşire veya klinisyene bildirmeleri yönünde talimat verilmelidir.
Epidural veya spinal hematom belirti veya semptomlarından şüphelenilmesi durumunda, acil tanı ve tedavi omurilik dekompresyonunu içerebilir.

Epidural veya spinal kataterin yerleştirilmesi veya çıkarılması; tromboz profilaksisi için dalteparin uygulamasından 10-12 saat sonrasına ertelenmelidir. Dalteparinin yüksek terapötik dozlarını (12 saatte bir 100 IU/kg – 120 IU/kg veya günde 200 IU/kg) alanlarda, aralık en az 24 saat olmalıdır. Sırt ağrısı, duyusal veya motor eksiklik (alt uzuvlarda hissizlik ve zayıflık) ve bağırsak veya mesane disfonksiyonu gibi nörolojik bozukluğun belirti ve semptomlarını saptamak için, ileri derecede hassasiyet gösterilmeli ve sık izlem yapılmalıdır.

Kanama riski
FRAGMİN® diğer antikoagulanlarda olduğu gibi, şiddetli ve kontrol edilemeyen hipertansiyon, bakteriyel endokardit, konjenital veya edinilmiş kanama rahatsızlığı gibi kanama açısından risk altında olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

Ameliyat veya travma, kanama diyatezi, hemorajik felç, ciddi böbrek veya karaciğer yetersizliği trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu bulunan, kontrol altına alınmamış hipertansiyonu, hipertansif veya diyabetik retinopatisi olan, aynı zamanda antikoagulan/ antitrombosit ajan kullanan hastalarda FRAGMİN® kullanımında dikkatli olunması önerilir**.**
Akut derin ven trombozu, pulmoner emboli veya kararsız koroner arter hastalığı gibi durumlarda, yeni cerrahi operasyon geçiren hastalarda yüksek doz FRAGMİN® tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Eş zamanlı tromboembolik olay gelişen, beyninde primer veya metastatik tümör olan hastalarda antitrombotik tedavinin etkililik veya güvenliliğine dair veriler sınırlıdır. Bu kategorideki hastalarda; antikoagülan kullanımı ile ölümcül intrakraniyal kanama riski bulunmaktadır. Bu nedenle FRAGMİN® ile tedavi düşünülüyorsa; beyinde tümör durumu ve diğer bireysel riskler düzenli olarak yakından takip edilmelidir.

Trombositopeni
FRAGMİN® heparine bağlı trombositopeni öyküsü olan hastalara çok dikkatli uygulanmalıdır.
Trombositopeni, hangi şiddette olursa olsun, yakından izlenmelidir. Heparin nedenli trombositopeni, FRAGMİN® uygulaması sırasında da görülebilir. Bu komplikasyonun görülme sıklığı henüz bilinmemektedir. Trombozlu trombositopeninin klinik pratik vakalarında; ampütasyon ve ölüm gözlenmiştir. Kanser dışı endikasyonların desteklendiği FRAGMİN® klinik çalışmalarında, %1'den az sayıda hastada 50,000/mm^3'ten az trombosit sayımı gözlenmiştir.

FRAGMİN® uygulaması ile 6 aya kadar tedavi edilen kanser ve akut semptomatik venöz tromboemboli hastalarının klinik çalışmasında, hastaların % 13.6'sında 100,000/mm^3'ten az trombosit sayımı gözlenmiştir. Bu hastalar ayrıca 50,000/mm^3'ten az trombosit sayımı olan % 6.5'luk bir grubu içermektedir. Aynı klinik çalışmada, FRAGMİN® tedavisindeki hastaların %10.9'unda ve oral antikoagülan kolundaki hastaların %8.1'inde yan etki olarak trambositopeni raporlanmıştır. Trombosit sayımı 100,000/mm^3'ün altına düşen hastalarda; FRAGMİN® dozu düşürülmüş veya ayarlanmıştır.

Dalteparin profilaksisine rağmen bir tromboembolik olay görülürse, FRAGMİN® tedavisi sonlandırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

FRAGMİN® tedavisine başlamadan önce trombosit sayımının yapılması ve tedavi süresince düzenli olarak takip edilmesi önerilir. FRAGMİN® uygulaması sırasında, hızla gelişen trombositopeni ve ciddi trombositopeni (< 100,000/mL veya mm^3) gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Her iki durumda, FRAGMİN® ya da diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler ve/veya heparinlerin mevcudiyetinde, in vitro antitrombosit antikor testinin yapılması önerilir. Bu testin pozitif ya da anlaşılmayan sonuçlar vermesi veya test yapılmaması durumunda FRAGMİN® kullanımı durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

FRAGMİN®, aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanında sadece orta derecede bir uzamaya neden olur. Buna bağlı olarak; aPTT uzamasına bağlı doz artırımları doz aşımı ve kanamaya neden olabilir. Bu nedenle, aPTT uzaması sadece doz aşımının bir testi olarak kullanılmalıdır.

Kararsız koroner arter hastalığı
Kararsız koroner arter hastalığı (örneğin kararsız angina ve ST yükselmesi olmayan miyokart infarktüsü) olan hastalarda miyokart infarktüsü ortaya çıktığında, trombolitik tedavi gerekli görülebilir. Bu durum, FRAGMİN® ile yapılan tedavinin kesilmesini gerektirmez, ancak kanama riskini arttırabilir. Kararsız koroner arter hastalığının uzun süreli tedavisinde (örneğin revaskülarizasyon öncesinde), azalmış böbrek fonksiyonu söz konusuysa (serum-kreatinin ≥1,7 mg/dl [S-kreatinin >150 μmol/l]), dozun azaltılması düşünülmelidir.

Pulmoner emboli ile birlikte genel dolaşım bozukluğu, hipotansiyon ve şok tablosu bulunan hastalarda FRAGMİN® tedavisi ile ilgili klinik deneyim yoktur.

Prostetik kalp kapakları olan hastalarda, kapak trombozunu önlemede, FRAGMİN® kullanımının güvenililiği ve etkinliğini değerlendirmek için yeterli çalışma mevcut değildir. FRAGMİN®'in profilaktik dozları, prostetik kalp kapakları olan hastalarda kapak trombozunu önlemek için yeterli değildir. FRAGMİN® kullanımı, bu amaç için önerilmemektedir.

Özellikle kontrendike olduğu belirtilmedikçe, kararsız koroner damar hastalığı (örneğin kararsız angina ve ST yükselmesi olmayan miyokart infarktüsü) olan hastalara düşük doz asetilsalisilik asit oral yoldan verilmelidir.

Anti-faktör Xa seviyelerinin takibi
Antikoagülan etkinin takibi genellikle gerekli değildir, ancak özel popülasyonlarda (örn. çocuklarda, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, çok zayıflarda veya morbid obezlerde, hamile kadınlarda, kanama riski olanlarda veya tromboz tekrarlama riski bulunan hastalarda) düşünülmelidir. Anti-faktör Xa seviyelerinin ölçümü için kromojenik substrat kullanılan laboratuvar testleri tercih edilir. aPTT veya trombin zamanı kullanılmamalıdır, zira bu testler dalteparin aktivitesine göreceli olarak duyarsızdır. aPTT'yi uzatmak için FRAGMİN® dozunu artırmak kanama ve doz aşımı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, aPTT'yi uzatmak sadece doz aşımı testi olarak kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı)

FRAGMİN® ile kronik hemodiyalize giren hastalarda, genellikle daha az oranda doz ayarlanmasına ve buna bağlı olarak anti-faktör Xa düzeylerinin daha az kontrol edilmesine gerek duyulmaktadır. Akut hemodiyalize giren hastalar ise, daha dar bir terapötik doz aralığına sahip olduklarından, anti-faktör Xa seviyeleri daha dikkatli izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyonunda şiddetli bozulma olan hastalar için dozajda azaltma gerekebilir ve hastalar buna uygun olarak izlenmelidir.

Trombolitik tedavinin uygun olabileceği hastalarda transmural miyokart infarktüsü oluşursa, bu durum FRAGMİN® ile tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez ancak kanama riskini arttırabilir.

Her düşük molekül ağırlıklı (kütle) heparinin farklı özellikleri olduğundan, başka bir düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedaviye geçişten kaçınılmalıdır. Farklı dozlara gereksinim olabileceğinden, her spesifik ürün ile ilgili kullanım talimatları izlenmelidir.

Diğer antikoagülanlarla değiştirilebilme
FRAGMİN®; fraksiyone olmayan heparin, diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler veya sentetik polisakkaritler ile (üniteleri denk gelecek şekilde) değişimli olarak kullanılamaz. Bütün bu ilaçların ham maddeleri, üretim süreçleri, fizikokimyasal, biyolojik ve klinik özellikleri farklıdır; bu sebeple biyokimyasal özellikleri, dozajları, ve muhtemelen klinik etkililikleri ve güvenlilikleri farklı olmaktadır. Bu ilaçların hepsi kendine hastır ve ayrı ayrı kullanım talimatları vardır.

Heparin özellikle diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, önceden var olan metabolik asidoz ve plazma potasyumunda artış olan veya potasyum tutucu ilaçlar alan hastalarda, aldosteronun adrenal sekresyonunu baskılayarak hiperkalemiye yol açabilir. Hiperkalemi riskinin tedavi boyunca arttığı, fakat genelde tersine çevrilebilir olduğu görülmektedir. Plazma potasyumu, heparin tedavisine başlamadan önce risk altındaki hastalarda ölçülmeli ve daha sonra özellikle tedavi yaklaşık 7 günden fazla uzatıldıysa, düzenli olarak izlenmelidir.

Osteoporoz
Heparin ile uzun süre tedavi, osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiştir. Dalteparin ile gözlenmemiş olsa da osteoporoz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik Hastalar
Dalteparinin pediyatrik hastalarda kullanımına ilişkin sınırlı güvenlilik ve etkinlik verisi bulunmaktadır. Bu hastalarda dalteparin kullandığında, anti-faktör Xa seviyeleri izlenmelidir.

Geriyatrik Hastalar
Yaşlı hastalar (özellikle seksen yaş ve üzeri hastalar) terapötik doz aralıklarında kanama komplikasyonları için artmış risk altında olabilirler. Dikkatli klinik izleme önerilmektedir.

Laboratuvar testleri
Periyodik olarak, trombosit sayımını da içeren tam kan sayımı ve dışkıda gizli kan testlerinin yapılması, FRAGMİN® tedavisi süresince önerilmektedir. Pıhtılaşma zamanı (örneğin; aPTT) testleri ile özel bir izleme gerekli değildir.

FRAGMİN® ile tedavi sırasında, periyodik rutin tam kan sayımı önerilmektedir. Önerilen profilaksi dozlarında kullanıldığında, protrombin zamanı (PTZ) ve etkin parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi rutin koagülasyon testleri FRAGMİN® aktivitesinin görece hassas olmayan ölçüleridir ve bu nedenle FRAGMİN®'in antikoagülan etkilerini izlemek için uygun değildir. Ciddi böbrek yetersizliği hastalarında veya FRAGMİN® tedavisi sırasında anormal koagülasyon parametreleri veya kanama oluşursa, FRAGMİN®'in antikoagülan etkisini izlemek için anti-faktör Xa kullanılabilir.

Bu tıbbi ürün sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Hemostazı etkileyen trombotik ajanlar, antitrombotikler (aspirin, dipridamol), K vitamini antagonistleri ve diğer antikoagülan ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (indometasin

vb), sitostatikler, dekstran, sülfinpirazon, probenesid ve etakrinik asit gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında antikoagülan etkide artış olabilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli - Kararsız Koroner Arter Hastalığı (Kararsız angina ve ST yükselmesi olmayan miyokart infarktüsü).

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve asetilsalisilik asitin analjezik/antiinflamatuar dozları, vazodilatör prostoglandinlerin üretimini, ve bu nedenle renal kan akışı ve renal atılımı azaltırlar; Renal yetersizliği olan hastalara NSAİİ'ler veya yüksek doz asetilsalisilik asit ile birlikte dalteparin uygulanırken özel dikkat gösterilmelidir.
- Antihistaminikler, kardiyak glikozitler, tetrasiklinler ve askorbik asitle birlikte kullanıldığında antikoagülan etki azalabilir.
- Heparinin intravenöz nitrogliserin; yüksek doz penisilin, kinin ve tütün içimi ile etkileştiği gösterildiğinden; bu durum dalteparin için göz ardı edilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Dalteparinin, gebe kadınlarda kullanımı için yeterli veri mevcut değildir. FRAGMİN®'in, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasının potansiyel yararı fetusa olan potansiyel risk ile karşılaştırılarak kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir.

Gebelik dönemi
Dalteparin plasentayı geçmemektedir. Gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi nitelikte kontrollü çalışma mevcut değildir.

Sınırlı sayıda FRAGMİN®'e gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, dalteparinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olmadığını göstermektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).
Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Eğer, gebelik sırasında FRAGMİN® kullanılırsa, fetal zarar oluşması uzak bir ihtimaldir, bununla beraber, zarar ihtimalinin tamamen ekarte edilememesi yüzünden gebelik sırasında FRAGMİN® ancak gerçekten gerekli ise kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Yüksek doz antikoagülanlarla tedavi edilen kadınlarda doğum sırasında epidural anestezi tamamen kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3 kontrendikasyonlar). Hamile kadınlarda son trimesterde, dalteparin anti-faktör Xa yarı ömrünün 4 ila 5 saat olduğu gözlenmiştir.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin ile tam doz antikoagülan tedavi alan, prostetik kalp kapağı olan hamile kadınlarda terapötik etkililiğin oluşamayabileceği bildirilmiştir. Bu durumda doz, etkililik ve güvenlilik bilgisinin net olmadığı göz önüne alındığında, FRAGMİN® kullanımı, prostetik kalp kapağı olan hamile kadınlarda önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
FRAGMİN®'in anne sütüne geçip geçmediği konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Çoğu ilacın insan sütüne geçtiği bilindiğinden, FRAGMİN® emziren annelere dikkatle uygulanmalıdır.
Emziren 15 kadında yapılan bir çalışmada, profilaktik dozlarda dalteparin kullanımı sonucu, anne sütünde düşük miktarlarda anti-faktör Xa aktivitesi tespit edilmiştir (süt/plazma oranı <0.025-0.224). Düşük molekül ağırlıklı heparinin oral absorbsiyonu son derece az olduğu için, bu düşük miktardaki antikoagülan aktivitenin emzirilen bebek üzerindeki –eğer varsa– klinik etkileri bilinmemektedir.

Emzirilme dönemindeki çocuklara ilişkin risk göz ardı edilemez. Emzirmeye devam etme/bırakma veya FRAGMİN®'le tedaviye devam etme/bırakma ile ilgili karar, emzirmenin çocuğa faydası ve FRAGMİN® tedavisinin anneye faydası dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişimle ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler ortaya çıkmamıştır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FRAGMİN®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri sistematik olarak değerlendirilmemiştir. FRAGMİN®'in taşıt araçları ve makine kullanmaya bir etkisi olması beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Profilaktik tedavi alan hastaların yaklaşık %3'ü yan etki bildirmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10 000 ila <1/1 000); çok seyrek (<1/10 000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her frekans grubunda, yan etkiler azalan ciddiyet sırasına göre listelenmiştir.

FRAGMİN® tedavisi ile ilgili yan etkiler kontrollü klinik çalışmaya katılan hastalarda şu şekilde gözlenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Yaygın: Geri dönüşlü immünolojik olmayan trombositopeni (tip I), hemoraji
Seyrek: İmmunolojik nedenle ortaya çıkan heparine bağlı trombositopeni (tip II, eşlik eden trombotik komplikasyonlar -arteriyel ve/veya venöz tromboz ya da tromboemboli- ile birlikte ya da değil)

Bağışıklık sitemi hastalıkları:
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar:
Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Vasküler hastalıklar:
Yaygın: Kanama (herhangi bir bölgede kanama)

Hepato-bilier hastalıklar:
Yaygın: Karaciğer transaminazlarında (AST, ALT) hafif yada orta derecede geçici yükselmeler

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı
Seyrek: Deri nekrozu, geçici saç dökülmesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Enjeksiyon alanında subkutan hematom
Yaygın olmayan: Enjeksiyon alanında ağrı

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar: Hipoaldosteronizm

Sinir sistemi hastalıkları: Bazıları ölümcül olabilen intrakraniyal kanamalar raporlanmıştır.

Kardiyak hastalıklar: Kalp kapağı protezi trombozu

Vasküler hastalıklar: Hemaroji (herhangi bir bölgede kanama), rapor edilen bazı vakalar ölümcül olmuştur.

Gastrointestinal hastalıklar: Bazıları ölümcül olabilen retroperitoniyal kanamalar raporlanmıştır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Spinal veya epidural hematom (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kanama riski doza bağlıdır. Birçok kanama hafif şiddette olmuştur. Ciddi kanamalar raporlanmış ve bazı olgularda ölümcül sonuçlar kaydedilmiştir.

Heparin ürünleri, plazma potasyum düzeylerinde artış ile sonuçlanabilecek hipoaldosteronizme neden olabilir. Seyrek olarak, özellikle kronik böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda klinik olarak belirgin hiperkalemi oluşabilir (bkz bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemler).

Heparin ile uzun dönem tedavi osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum dalteparin ile gözlenmemiş olsa da, osteoporoz riski göz ardı edilemez.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda yan etkilerin sıklık, tip ve şiddetinin yetişkinler ile aynı olması beklenir. Uzun dönem dalteparin uygulamasının güvenliliği gösterilmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dalteparin sodyum ile uyarılan antikoagülan etki protamin ile inhibe edilebilir. Protaminin kendisinin primer hemostazı inhibe etme etkisi olduğundan; sadece acil durumlarda kullanılmalıdır.
Pıhtılaşma zamanındaki uzama tamamıyla nötralize edilebilirken, Anti-faktör Xa aktivitesinin %25-50'si nötralize edilemeden kalır. Protaminin primer hemostaz üzerine inhibitör etkisi mevcuttur ve ancak acil hallerde kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ilaçlar, düşük molekül ağırlıklı heparinler
ATC kodu: B01AB04

Dalteparin antitrombotik özellikleri olan düşük molekül ağırlıklı (ortalama molekül ağırlığı 4000- 6000 dalton) domuz türevi sodyum heparinden üretilen bir heparin fraksiyonudur.

.

Dalteparin sodyum temel olarak; antitrombin aracılığı ile Faktör Xa ve trombinin inhibisyonunu potansiyalize edebilmesi ile etki gösteren antitrombotik bir ajandır. Faktör Xa'nın inhibisyonunu potansiyalize edebilmesi; plazma pıhtılaşma zamanını (aPTT) uzatabilmesine göre daha güçlüdür.

Standart, fraksiyone olmayan heparine kıyasla, dalteparin sodyumun trombosit fonksiyonu ve trombosit adezyonu üzerinde azaltılmış bir advers etkisi bulunur; dolayısıyla, birincil hemostaz üzerinde yalnızca minimum etkiye sahiptir. Yine de dalteparin sodyumun bazı antitrombotik özelliklerine, damar duvarları veya fibrinolitik sistem üzerindeki etkilerin aracılık ettiği düşünülmektedir.

Akut koroner sendromu olan 3489 hastada (FRISC II) yapılan prospektif olarak randomize edilen bir çalışmada, erken invaziv strateji, invaziv olmayan stratejiye göre belirgin olarak üstün bulunmuştur.

Post-hoc analizde, FRAGMİN®'in 45 güne kadar uzatılmış kullanımı, invaziv olmayan grupta (sadece gerekli olduğu durumda revaskülarizasyon) ölüm ve/veya miyokart infarktüsü insidansını plaseboya göre azaltmıştır.

8 günden fazla erken anjiografi ve revaskülarizasyona kontrendike olan hastalarda FRAGMİN® kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm ve/veya miyokart infarktüsü insidansını belirgin olarak azaltmamıştır.

<u>Pediyatrik popülasyon</u>

Pediyatrik hastalarda dalteparin kullanımına ilişkin sınırlı güvenlilik ve etkinlik bilgisi bulunmaktadır. Bu hastalarda dalteparin kullanıldığında, anti-faktör Xa seviyeleri izlenmelidir.

En geniş prospektif çalışmada; 48 pediyatrik hastada arteriyel ve venöz tromboz profilaksisi ve tedavisinde dalteparinin etkinliği, güvenliliği ve plazma anti-faktör Xa aktivitesi ile doz ilişkisi araştırılmıştır (Nohe ve ark, 1999).

Nohe ve ark(1999) Çalışma demografisi ve dizaynı

Çalışma dizaynı	Hastalar	Diagnoz	Endikasyon, FRAGMİN® dozu, Hedef anti-faktör Xa, Süre		
Tek merkezli, açık etiketli çalışma (n=48)	<u>Yaş:</u> 31 haftalık erken doğum ila 18 yaş <u>Cinsiyet:</u> 32 erkek, 16 kadın	Arteriyal veya venöz tromboz; PVOD; PPH	<u>Profilaksi</u> (n=10) 95±52 anti-faktör Xa IU/kg sc qd;	<u>Primer tedavi:</u> (n=25) 129±43 anti-faktör XaIU/kg sc qd	<u>Sekonder tedavi</u> (n=13) 129±43 anti-faktör XaIU/kg sc qd

			0.2 ila 0.4 IU/mL 3 ila 6 ay	0.4 ila 1.0 IU/mL 3 ila 6 ay	0.4 ila 1.0 IU/mL 3 ila 6 ay

Bu çalışmada, tromboprofilaksi için dalteparin alan 10 hastada tromboembolik olay oluşmamıştır. Arteriyel veya venöz trombozun primer antitrombotik tedavisi için dalteparin verilen 23 hastadanın 7 sinde (%30) damarın tam tekrar açılması; 7 sinde (%30) kanalların kısmi tekrar açılması görülmüş ve 9'unda (%40) kanalların tekrar açılması görülmemiştir. Başarılı olan trombolizi takiben sekonder antitrombotik tedavi için dalteparin uygulanan 8 hastada, kanalların tekrar açılması korunmuş veya gelişmiştir. Başarısız trombolizi takiben sekonder tedavi olarak dalteparin alan 5 hastada, kalnalların tekrar açılması gözlenmemiştir. 48 çocuğun ikisinde (%4) görülen minör kanama doz azaltımını takiben düzelmiştir. Hatalarda platelet sayımı 37.000/µl'den 574.000/µl'ye kadar olmuştur. Yazarlar, normalin altındaki (150.000/µl) platelet sayımlarını immun supresif tedaviye bağlamıştır. Hiçbir hastada platelet sayımında başlangıç değerine göre % 50 veya daha fazla bir düşüş, heparin ile indüklenen tip 2 trombositopenin (HIT 2) bir belirtisi gözlenmemiştir. Hem profilaksi hem de tedavi grupları için, hedef anti-faktör Xa aktivitesine (IU/ml) ulaşmak için gereken dalteparin dozları (anti-faktör Xa IU/kg) yaş ile ters bağlantılı bulunmuştur ($r^2 = 0.64$, P = 0.017; $r^2 = 0.13$, P = 0.013). Ağırlığa göre ayarlanmış dozlarla antikoagülan etkinin tahmin edilebilirliği yetişkinler ile karşılaştırıldığında çocuklarda azalmış (muhtemelen değişmiş plazma bağlanması nedeniyle) görünmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Sağlıklı gönüllülerde anti-faktör Xa aktivitesi olarak ölçülen mutlak biyoyararlanım, % 87 ± 6 olarak bulunmuştur. Dozun 2500'den 10000 IU'ye yükseltilmesi, anti-faktör Xa eğri altında kalan alanında (EAA) yaklaşık 1/3 oranında artış ile sonuçlanmıştır.

Dağılım:
Dalteparin anti-faktör Xa aktivitesinin dağılım hacmi 40 ila 60 mL/kg'dır. Cilt altına tek doz uygulanan 2500, 5000 ve 10000 IU dozlarını takiben, ortalama doruk plazma düzeyleri sırasıyla 0.19 ± 0.04, 0.41 ± 0.07 ve 0.82 ± 0.10 IU/mL olmuştur. Bu konsantrasyonlara, uygulama yapılan kişilerin çoğunda 4 saat içinde ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon:
İntravenöz 40 ve 60 IU/kg dozlarının uygulanmasından sonra, ortalama terminal yarı-ömür sırasıyla 2.1 ± 0.3 ve 2.3 ± 0.4 saattir. Daha uzun görünen (3 ila 5 saat) terminal yarı ömürler cilt altı uygulamadan sonra, muhtemelen geçikmiş emilim nedeniyle gözlenmiştir.

Eliminasyon:
Dalteparin başlıca böbreklerden atılır. Dalteparin anti-faktör Xa aktivitesinin ortalama plazma klerensi, normal gönüllülerde tek doz 30 ve 120 anti-faktör Xa IU/kg dozunda intravenöz bolus uygulamadan sonra sırasıyla 24.6 ± 5.4 ve 15.6 ± 2.4 mL/saat/kg'dır. Bu değere ilişkin ortalama dağılım yarı ömürleri sırasıyla 1.47 ± 0.3 ve 2.5 ± 0.3 saattir.

Günde iki kez 100 IU/kg dozunun 7 gün süreyle cilt altı uygulanmasından sonra, anti-faktör Faktör Xa aktivitesinin farkedilebilir bir birikimi gözlenmemiştir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:
Doruk anti-faktör Xa aktivitesi aynı doz aralığında, doz ile az veya çok doğrusal olan bir artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, anti-faktör Xa aktivitesinin ortalama terminal yarı ömrü, tek doz intravenöz 5000 IU FRAGMİN® uygulanmasından sonra 5.7 ± 2.0 saat, yani, sağlıklı gönüllülerde gözlenen değerlerden belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, bu hastalarda ilacın daha yüksek değerlerde birikimi beklenebilir.

Pediyatrik popülasyon:
Yaklaşık 2-3 aylıktan daha küçük veya 5 kg'dan daha hafif yeni doğanların, büyük ihtimalle daha yüksek dağılım hacimleri nedeniyle kg başına artmış düşük molekül ağırlıklı heparin gereklilikleri bulunmaktadır. Genç çocuklarda vücut ağırlığı başına artmış düşük molekül ağırlıklı heparin gerekliliğinin alternatif açıklamaları; değişik heparin farmakokinetiğini ve /veya çocuklarda antitrombinin azalmış plazma konsantrasyonları nedeni ile heparinin düşük antikoagülan aktivitesini içermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dalteparin sodyumun akut toksisitesinin heparinden az olduğu düşünülmektedir. Belirgin olan tek reaksiyon, yüksek doz seviyelerinde kullanıldıktan sonra toksisite çalışmaları esnasında enjeksiyon bölgesinde sürekli tekrarlayan lokal kanama idi. Enjeksiyon bölgesindeki kanamalara kümülatif etkisi yoktu.
Hemorajik reaksiyon, aPTT ve anti-faktör Xa aktiviteleriyle ölçüldüğü şekilde, antikoagülan etkilerdeki dozla ilgili değişikliklere yansıtılmıştır.
Osteopenik etki, eşit dozlarda karşılaştırılabilir olduğundan, dalteparin sodyumun, heparinden daha fazla bir osteopenik etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Karsinojenez, mutajenez, fertilite

Kullanma metoduna bakmadan, doz veya tedavi süresi, organotoksisite kaydedilmemiştir. Mutajenik etkiler bildirilmemiştir. Embriyotoksik, fetotoksik etkiler veya teratojenik etkiler yoktur, ve fertilite üzerine etkiler bulunmamaktadır. Hayvanlarda test edildiği zaman üreme yeteneğinde veya peri- ve postnatal gelişme üzerinde bir etki bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

FRAGMIN® özel geçimlilik verileri desteklemedikçe, diğer enjeksiyon veya infüzyonlar ile karıştırılarak uygulanmamalıdır.
IV çözetilerle geçimlilik: FRAGMIN® enjeksiyonluk solüsyon cam şişe veya plastik kaptaki izotonik sodyum klorür (9mg/ mL) veya izotonik glukoz (50 mg/mL) ile geçimlidir.
FRAGMIN®'in diğer ürünlerle geçimsizliği çalışılmamıştır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürün, boyun kısmında üstte mavi, altta kırmızı halka ve beyaz kırılma çizgisi bulunan, renksiz Tip I cam ampullerde ambalajlanmıştır.

Her kutuda, saydam plastik muhafazada, içinde 1 ml enjeksiyonluk çözelti bulunan 2 ml' lik 10 adet ampul bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfızer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

121/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2007
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ