

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

**FRAGMIN 100.000 UI anti-Xa / 4 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 2.500 UI anti-Xa / 0,2ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 5.000 UI anti-Xa / 0,2ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 7.500 UI anti-Xa / 0,3ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 10.000 UI anti-Xa / 0,4ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 12.500 UI anti-Xa / 0,5ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 15.000 UI anti-Xa / 0,6ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**FRAGMIN 18.000 UI anti-Xa / 0,72ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**  
**dalteparina sodica**

### CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antitrombotico.

### INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Profilassi delle trombosi venose profonde in chirurgia generale ed in chirurgia ortopedica.

Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata.

Trattamento della trombosi venosa profonda acuta.

Prevenzione della ricorrenza del tromboembolismo venoso in pazienti oncologici

Malattia coronarica instabile quale l'angina instabile e l'infarto miocardico non Q in associazione ad acido acetilsalicilico.

### CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, ad altre eparine a basso peso molecolare e/o all'eparina o a sostanze di origine suina.

Pazienti con sospetta o confermata anamnesi di trombocitopenia immunologicamente indotta (tipo II).

L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi.

Ulcera gastroduodenale acuta ed emorragia cerebrale o altre emorragie attive.

Aneurisma cerebrale.

Disordini gravi della coagulazione (diatesi emorragica).

Endocardite settica acuta o subacuta.

Lesioni ed interventi chirurgici a carico del SNC, dell'apparato visivo e auricolare.

Trombocitopenia in pazienti con risultato positivo al test in vitro di aggregazione piastrinica in presenza di dalteparina.

Anestesia regionale nel caso del trattamento della trombosi venosa profonda.

Ipertensione arteriosa grave non controllata (rischio di emorragia cerebrale).

L'anestesia peridurale o spinale è controindicata nei pazienti trattati con alte dosi di FRAGMIN (pazienti con trombosi venosa profonda acuta, embolia polmonare e malattia coronaria instabile).

La confezione da 100.000 U.I./4 ml, per la presenza di alcool benzilico non deve essere utilizzata in donne in gravidanza (vedere "Gravidanza e allattamento").

### PRECAUZIONI PER L'USO

#### Trombocitopenia da eparina

La trombocitopenia è una complicazione ben conosciuta della terapia con eparina e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Nel 10 al 20% dei pazienti può comparire precocemente una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di 100.000/mm<sup>3</sup>), che può restare stabile o regredire, anche se la somministrazione di eparina è continuata.

In alcuni casi si può invece determinare una forma più grave (trombocitopenia da eparina di II tipo), immunomediata caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4.

In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombi associati con trombocitopenia, derivanti dall'irreversibile aggregazione di piastrine indotta dall'eparina, la cosiddetta "sindrome del trombo bianco".

Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, embolia arteriosa delle estremità, infarto miocardico, embolia polmonare, stroke e a volte morte. Perciò, la somministrazione di eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere interrotta oltre che per comparsa di piastrinopenia, anche

se il paziente sviluppa una nuova trombosi o un peggioramento di una trombosi precedente. La prosecuzione della terapia anticoagulante, per la trombosi causa del trattamento in corso o per una nuova comparsa o peggioramento della stessa, andrebbe intrapresa, dopo sospensione dell'eparina, con un anticoagulante alternativo. E' rischiosa in questi casi l'immediata introduzione della terapia anticoagulante orale (sono stati descritti casi di peggioramento della trombosi).

Quindi una trombocitopenia di qualunque natura deve essere attentamente monitorata. Se la conta piastrinica scende al di sotto di  $100.000/\text{mm}^3$ , o se si verifica trombosi ricorrente, l'eparina a basso peso molecolare deve essere sospesa.

Una conta piastrinica andrebbe valutata prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.

### Anestesia spinale o peridurale

In caso di anestesia neuroassiale (peridurale/spinale) o puntura lombare, i pazienti rischiano di sviluppare ematomi spinali o epidurali che possono portare a paralisi di durata prolungata o permanente. Il rischio di tali eventi è aumentato dall'uso di cateteri epidurali a permanenza, o dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o altri anticoagulanti. Tale rischio sembra aumentare in seguito a traumi spinali o punture spinali o peridurali reiterate. I pazienti devono essere monitorati attentamente in caso di segni o sintomi di sofferenza neurologica qualora gli anticoagulanti venissero somministrati in concomitanza con anestesia epidurale/spinale.

La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia/analgesia, in corso di profilassi con eparine a basso peso molecolare.

Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 10-12 ore dall'ultima somministrazione di eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale. La rimozione di un catetere epidurale "a permanenza" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile dall'ultima dose profilattica di eparina (10-12 ore circa) eseguita in corso di anestesia. Nei pazienti che ricevono dosi terapeutiche di dalteparina più elevate (come ad esempio da 100 UI/kg a 120 UI/kg ogni 12 ore, o 200 UI/kg una volta al giorno), l'intervallo minimo per l'inserimento o la rimozione del catetere peridurale o spinale deve essere di 24 ore.

Qualora si decida di somministrare eparina a basso peso molecolare prima o dopo di un'anestesia epidurale o spinale, si deve prestare estrema attenzione e praticare un frequente monitoraggio per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come: dolore lombare, deficit sensoriale e motorio (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), alterazioni della funzione vescicale o intestinale. Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad informare immediatamente il personale medico o infermieristico se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.

Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, deve essere formulata una diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

Deve essere valutato dal medico il potenziale beneficio nei confronti del rischio prima di un intervento neuroassiale in pazienti trattati con anticoagulanti per la tromboprofilassi.

Non sono stati condotti studi adeguati mirati a valutare la sicurezza ed efficacia dell'uso di FRAGMIN nella prevenzione della trombosi da protesi valvolare in pazienti con protesi valvolare cardiaca.

Dosi profilattiche di FRAGMIN non sono sufficienti a prevenire la trombosi da protesi valvolare nei pazienti con protesi valvolari cardiache. L'uso di FRAGMIN non è raccomandato per tale scopo.

Nel trattamento a lungo termine della coronopatia instabile, come ad esempio prima della rivascularizzazione, si raccomanda la riduzione del dosaggio in presenza di una ridotta funzionalità renale (creatinina sierica  $>150 \mu\text{mol/l}$ ).

### Rischio di emorragia

Si raccomanda cautela in presenza di trombocitopenia e di alterazioni piastriniche, di grave insufficienza epatica e renale, di ipertensione non controllata, di retinopatia ipertensiva o diabetica e di ipersensibilità nota alle eparine e o alle eparine a basso peso molecolare.

Si raccomanda cautela anche nel trattamento ad alte dosi di FRAGMIN (come nei pazienti con trombosi venosa profonda acuta, embolia polmonare e malattia coronaria instabile) in pazienti operati di recente e in altri casi ad alto rischio emorragico.

Non è necessario sospendere il trattamento con FRAGMIN in pazienti con malattia coronarica instabile (angina instabile e infarto non-Q) in presenza di infarto miocardico transmurale trattati con farmaci trombolitici. Tuttavia l'associazione dei due farmaci potrebbe incrementare il rischio emorragico.

#### Trombocitopenia

Si raccomanda di effettuare la conta piastrinica prima di iniziare il trattamento con FRAGMIN e di ripeterla regolarmente nel corso del trattamento.

Durante la somministrazione di FRAGMIN o di altre eparine a basso peso molecolare e/o eparina non frazionata (standard) deve essere prestata particolare attenzione all'insorgenza rapida di trombocitopenia e di grave trombocitopenia (<100.000/ $\mu$ l) in presenza di risultati positivi o incerti del test in vitro per gli anticorpi antiplastrinici.

Il monitoraggio dell'attività anticoagulante di FRAGMIN non è generalmente necessario, ma deve essere preso in considerazione per specifici gruppi di pazienti quali i pazienti pediatrici, pazienti con insufficienza renale, pazienti molto magri o con obesità patologica, donne in gravidanza o pazienti con alto rischio emorragico o riocclusioni.

L'eparina può sopprimere la secrezione surrenale di aldosterone causando iperkaliemia, particolarmente in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente, con alti livelli plasmatici di potassio, o che assumono farmaci risparmiatori di potassio.

Il rischio di iperkaliemia aumenta secondo la durata della terapia, ma è di solito reversibile. Nei pazienti a rischio occorre valutare i livelli plasmatici di potassio prima di iniziare la terapia con eparina e successivamente monitorarli con regolarità, in particolare se il trattamento si prolunga oltre i 7 giorni.

FRAGMIN può indurre un moderato aumento del tempo di coagulazione misurato come APTT. L'aumento della dose con lo scopo di prolungare l'APTT può provocare sovradosaggio e sanguinamento.

#### Monitoraggio dei livelli anti-Xa

Per il monitoraggio, si consigliano i metodi anti-Xa.

Pazienti sottoposti ad emodialisi cronica con FRAGMIN richiedono solo lievi modifiche del dosaggio e perciò sono necessari solo pochi controlli dei livelli plasmatici di anti-Xa.

Pazienti in emodialisi acuta presentano un intervallo terapeutico più ristretto e quindi devono essere sottoposti ad un monitoraggio completo dei livelli di anti-Xa.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

FRAGMIN 2.500 UI anti-Xa / 0,2ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

#### **INTERAZIONI**

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

La somministrazione di terapie concomitanti con effetti sulla funzione emostatica, quali inibitori della funzione piastrinica, antinfiammatori non steroidei, [antagonisti dei recettori della glicoproteina IIb/IIIa](#), antagonisti della vitamina K, trombolitici e destrano può aumentare il rischio emorragico di dalteparina.

FRAGMIN va somministrato con particolare cautela nei pazienti con insufficienza renale in terapia concomitante con FANS o alte dosi di ASA poiché FANS e ASA a dosi analgesiche/anti-infiammatorie riducono la produzione di prostaglandine vasodilatorie e conseguentemente il filtrato glomerulare e la secrezione renale.

Come le altre eparine, FRAGMIN può manifestare delle interazioni con: nitroglicerina, alte dosi di penicillina, sulfonpirazone, probenecid, acido etacrinico, agenti citostatici, chinino, antistaminici, digitalici, tetraciline, fumo di tabacco e acido ascorbico.

### **Associazioni sconsigliate**

#### **- Acido acetilsalicilico ed altri salicilati (per via generale)**

Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati). Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico. Comunque, se non ci sono specifiche controindicazioni, i pazienti con malattia coronarica instabile (angina instabile e infarto non Q) possono essere trattati con basse dosi di acido acetilsalicilico.

#### **- Antinfiammatori non steroidei (per via generale)**

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antiinfiammatori non steroidei). Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

#### **- Ticlopidina**

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina). E' sconsigliata l'associazione con forti dosi di eparina. L'associazione con basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

#### **- Antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, indobufene, sulfpirazone)**

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

### **Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso**

#### **- Anticoagulanti orali**

Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina. Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali:

a) rinforzare la sorveglianza clinica;

b) per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina.

#### **- Glucocorticoidi (via generale)**

Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni. L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.

#### **- Destrano (via parenterale)**

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

**Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.**

### **AVVERTENZE SPECIALI**

#### **Intercambiabilità con altri anticoagulanti.**

L'attività biologica delle diverse eparine a basso peso molecolare, non frazionate o i polisaccaridi sintetici non può essere espressa in test che permettono la comparazione fra le singole dosi tra le diverse preparazioni.

Perciò è importante che siano rispettate le condizioni d'uso del prodotto.

La dalteparina non può essere usata in modo intercambiabile (unità per unità) con eparina non frazionata, con altre eparine a basso peso molecolare o con polisaccaridi sintetici. Questi medicinali sono diversi tra loro per quanto riguarda le materie prime impiegate, il processo di produzione, e le proprietà fisico-chimiche, biologiche e cliniche, che comportano a loro volta differenze di identità biochimica, dosaggio e conseguentemente efficacia e sicurezza clinica. Ciascuno di questi farmaci ha le proprie specifiche istruzioni per l'uso.

**Per la presenza di alcol benzilico nel flacone da 100.000 UI/4 ml, tale presentazione non deve essere utilizzata nei neonati e nei bambini fino a 3 anni o nelle pazienti in gravidanza (vedere anche "Gravidanza e allattamento").**

Non somministrare per via intramuscolare.

A causa del rischio di ematomi, la somministrazione per via intramuscolare di altri medicinali deve essere evitata qualora la dose di FRAGMIN somministrata nelle 24 ore superi 5.000 UI.

#### Popolazione pediatrica:

L'esperienza del trattamento di pazienti pediatriche è limitata. Se FRAGMIN viene usato nei bambini i livelli di attività anti-Xa devono essere monitorati.

Il flacone da 100.000 UI/4 ml contiene alcol benzilico. La somministrazione a neonati prematuri di medicinali contenenti alcol benzilico come conservante è stata associata a casi fatali di sindrome da difficoltà respiratorie (*Gaspig Syndrome*) (vedere Gravidanza e allattamento).

Nei pazienti anziani (in particolare di età  $\geq 80$  anni) può verificarsi un maggior rischio di complicazioni emorragiche anche a dosi terapeutiche. Si consiglia un attento monitoraggio clinico.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

FRAGMIN 100.000 UI anti-Xa / 4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo contiene alcool benzilico. Questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati.

Può causare reazioni tossiche e allergiche nei bambini fino a 3 anni di età.

#### **Gravidanza e allattamento**

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### Gravidanza

Dalteparina non attraversa la placenta. Una considerevole quantità di dati rilevati sulle pazienti in gravidanza (più di 1.000 risultati da esposizione al farmaco) indica l'assenza di effetti teratogeni o tossicità fetale/neonatale. Fragmin può essere quindi utilizzato durante la gravidanza, se clinicamente necessario.

Sono stati pubblicati più di 2.000 casi (studi, serie di casi e segnalazioni di casi) sulla somministrazione di dalteparina durante la gravidanza. Rispetto all'eparina non frazionata, sono stati segnalati una minore predisposizione al sanguinamento e un rischio più limitato di frattura da osteoporosi. Il più esteso studio prospettico "*Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*" (EThIG) [Efficacia della tromboprolifassi come intervento durante la gravidanza] è stato condotto su 810 pazienti in gravidanza e ha analizzato un modello di stratificazione del rischio specifico della gravidanza (rischio basso, alto, molto alto di tromboembolia venosa) in base a dosi giornaliere di dalteparina tra 50 e 150 UI/kg di peso corporeo (in casi particolari fino a un massimo di 200 UI/kg di peso corporeo). Sono tuttavia disponibili soltanto pochi studi controllati randomizzati sull'uso di eparina a basso peso molecolare in gravidanza.

Esperimenti condotti sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno o fetotossico della dalteparina.

L'anestesia epidurale durante il parto è assolutamente controindicata nelle pazienti in trattamento con alte dosi di anticoagulanti (vedere Controindicazioni). È necessario adottare la massima cautela nel trattamento delle pazienti con un maggior rischio di emorragia, come ad esempio nelle pazienti in periodo perinatale (vedere Avvertenze Speciali). Nelle pazienti all'ultimo trimestre di gravidanza è stata registrata un'emivita anti Xa di 4 a 5 ore.

Sono stati segnalati casi di insuccesso terapeutico in alcune pazienti in gravidanza con protesi valvolare cardiaca cui venivano somministrate dosi anti-coagulanti di eparina a basso peso molecolare. Non sono stati condotti studi sufficienti sulla somministrazione di Fragmin a pazienti con protesi valvolare cardiaca in gravidanza.

Il flacone da 100.000 U.I./4 ml contiene alcol benzilico. Poiché l'alcol benzilico è potenzialmente embriotossico e può passare la barriera placentare, è bene non utilizzare tale presentazione nelle donne in gravidanza. Durante la gravidanza, si consiglia la somministrazione di FRAGMIN senza conservanti.

**La somministrazione a neonati prematuri di medicinali contenenti alcol benzilico come conservante è stata associata a casi fatali di sindrome da difficoltà respiratorie.**

#### Allattamento

FRAGMIN attraversa il latte materno in piccole quantità. I dati attuali dimostrano livelli anti-Xa nel latte materno di 2 - 8% rispetto ai livelli plasmatici (15 pazienti dal terzo al quinto giorno di allattamento, da 2 a 3

ore dopo somministrazione sottocutanea di FRAGMIN). L'effetto anticoagulante sul neonato appare improbabile.

Non è escluso il rischio cui può essere esposto il bambino durante l'allattamento. La decisione sulla continuazione/sospensione dell'allattamento o sulla continuazione/sospensione della terapia con FRAGMIN deve tenere in considerazione i benefici dell'allattamento per il bambino e i benefici della terapia con FRAGMIN per la madre.

#### Fertilità

I dati clinici disponibili a tutt'oggi non dimostrano che la dalteparina sodica abbia effetti sulla fertilità. Esperimenti condotti sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto della dalteparina sodica sulla fertilità, sulla dinamica sessuale o sullo sviluppo peri- o post-natale.

#### Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:

FRAGMIN non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Profilassi della trombosi venosa profonda**

##### *Chirurgia generale*

2500 UI per iniezione s.c. 1-2 ore prima dell'intervento e, successivamente, 2500 UI s.c. al mattino per 5 giorni.

##### *Chirurgia dell'anca*

è possibile utilizzare i seguenti schemi posologici:

- 1) 2500 UI per iniezione s.c. 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI per iniezione s.c. dopo 12 ore. Nei giorni successivi, 5000 UI per iniezione s.c. al mattino fino alla mobilizzazione del paziente (generalmente dopo 5-7 giorni);
- 2) 5000 UI per iniezione s.c. la sera prima dell'intervento e 5000 UI per iniezione s.c. le sere successive. Il trattamento va continuato fino alla mobilizzazione del paziente, generalmente per 5-7 giorni o più;
- 3) 2500 UI per iniezione s.c. da 4 a 8 ore dopo l'intervento, seguite da 5000 UI i giorni successivi, lasciando un intervallo minimo di 6 ore tra la prima dose e la successiva, nel caso in cui sia stata utilizzata l'anestesia epidurale/spinale.

#### **Profilassi prolungata della trombosi venosa profonda in chirurgia ortopedica (es. nella chirurgia per la sostituzione dell'anca)**

5000 UI per iniezione sottocutanea la sera prima dell'intervento e 5000 UI per via sottocutanea le sere successive.

Il trattamento deve continuare per 5 settimane dopo l'intervento chirurgico. In alternativa è possibile utilizzare il seguente schema posologico:

2500 UI per iniezione sottocutanea 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI per via s.c. 8-12 ore dopo l'intervento.

Nei giorni successivi 5000 UI per via s.c. ogni mattino per 5 settimane.

#### **Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi/emofiltrazione fino a 4 ore di durata**

5.000 UI all'inizio della dialisi.

#### **Trattamento della trombosi venosa profonda acuta**

FRAGMIN può essere somministrato per via sottocutanea sia in singola iniezione giornaliera sia in due iniezioni giornaliere.

##### Somministrazione giornaliera singola

Vanno somministrati 200 UI/kg di peso corporeo al giorno per via sottocutanea. Non è necessario monitorare l'effetto anticoagulante. Non devono essere somministrate quantità superiori a 18.000 UI al giorno in dose singola.

##### Somministrazione due volte al dì

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 100 UI/Kg di peso corporeo/12 ore in quei pazienti ad alto rischio emorragico.

Di regola occorre iniziare immediatamente un trattamento concomitante per via orale con anticoagulanti antagonisti della vitamina K.

Il trattamento con FRAGMIN deve continuare fino a che i livelli plasmatici del complesso protrombina (Fattore II, VII, IX e X) siano diminuiti a valori terapeutici.

Il trattamento combinato va di norma proseguito per almeno 5 giorni.

### **Prevenzione della ricorrenza del tromboembolismo venoso in pazienti oncologici**

#### **Primo mese**

Il dosaggio raccomandato di dalteparina è di 200 UI/Kg di peso corporeo per via sottocutanea (SC) una volta al giorno per i primi 30 giorni di trattamento. La dose complessiva giornaliera non deve superare le 18.000 UI.

#### **Dal 2° al 6°**

Il dosaggio raccomandato di dalteparina è di circa 150 UI/Kg per via sottocutanea una volta al giorno come indicato nella tabella sotto riportata:

<b>Peso corporeo (Kg)</b>	<b>Dosaggio di dalteparina (UI)</b>
≤ 56	7.500
da 57 a 68	10.000
da 69 a 82	12.500
da 83 a 98	15.000
≥ 99	18.000

Si raccomanda una durata del trattamento di 6 mesi. La necessità di continuare il trattamento oltre 6 mesi dovrà essere valutata in base al rapporto rischio-beneficio per singolo paziente, tenendo in particolare considerazione la progressione del cancro. Non sono disponibili dati clinici relativi ad una durata del trattamento superiore a 6 mesi.

Riduzioni di dosaggio in caso di trombocitopenia indotta da chemioterapia

Trombocitopenia: in caso di trombocitopenia indotta da chemioterapia, con una conta piastrinica  $< 50.000/\text{mm}^3$ , il trattamento con dalteparina deve essere interrotto fino a quando la conta piastrinica ritorna al valore di circa  $50.000/\text{mm}^3$ . Se la conta piastrinica è compresa tra  $50.000$  e  $100.000/\text{mm}^3$ , la dose di dalteparina deve essere ridotta in base al peso del paziente come riportato nella tabella sottostante. Quando la conta piastrinica è rientrata ad un valore  $> 100.000/\text{mm}^3$ , la dalteparina può essere nuovamente somministrata a dosaggio pieno.

<b>Peso corporeo (Kg)</b>	<b>Dosaggio raccomandato di dalteparina (UI)</b>	<b>Riduzioni del dosaggio di dalteparina (UI)</b>
≤ 56	7.500	5.000
da 57 a 68	10.000	7.500
da 69 a 82	12.500	10.000
da 83 a 98	15.000	12.500
≥ 99	18.000	15.000

Insufficienza renale: in presenza di insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min), la dose di dalteparina deve essere adattata in base all'attività anti-Xa. Il livello target di anti-Xa è compreso tra 0,5 e 1,5 UI/ml. Dopo la somministrazione di 3-4 dosi, si devono misurare i livelli di anti-Xa 4-6 ore dopo la somministrazione di dalteparina. Questo aggiustamento di dosaggio deve essere ripetuto fino al raggiungimento del livello terapeutico anti-Xa desiderato

Non essendo disponibili dati clinici, la dalteparina non deve essere utilizzata nella prevenzione delle ricorrenze del tromboembolismo venoso in pazienti oncologici con un peso  $< 40$  Kg.

### **Trattamento della malattia coronarica instabile quale l'angina instabile e l'infarto miocardico non Q in associazione ad acido acetilsalicilico.**

120 UI/kg per via sottocutanea 2 volte al giorno fino ad un massimo di 10.000 UI/12 ore.

La durata del trattamento è di almeno 6 giorni e può essere continuata secondo il parere del medico.

Nei pazienti in attesa della rivascolarizzazione (PTCA o CABG), Fragmin dovrebbe essere somministrato fino al giorno dell'intervento.

Dopo la fase di stabilizzazione iniziale di 5-7 giorni al dosaggio di 120 UI/kg di peso corporeo, due volte al giorno, la posologia sarà fissata a 5.000 UI due volte/die, per le donne di peso corporeo inferiore a 80 kg e per gli uomini di peso corporeo inferiore a 70 kg, oppure a 7.500 UI due volte/die, per le donne di peso corporeo superiore/uguale a 80 kg e per gli uomini di peso corporeo superiore/uguale a 70 kg.

La durata complessiva del trattamento non dovrà superare 45 giorni.

### **MONITORAGGIO**

Se necessario, l'attività del FRAGMIN deve essere monitorata con un metodo per anti-Xa.

### **Profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia**

Nelle normali condizioni d'impiego, FRAGMIN non modifica i parametri della coagulazione; il monitoraggio di tali parametri non è quindi necessario.

Non sono stati stabiliti i livelli plasmatici dopo monosomministrazione giornaliera di dosi pari a 200 UI/kg di peso corporeo. I livelli plasmatici raccomandati 3-4 ore dopo la somministrazione s.c. di 100 UI/kg di peso corporeo, due volte al giorno sono compresi tra 0,5-1,0 UI anti-Xa/ml.

### **Tromboprofilassi nell'emodialisi/emofiltrazione fino a 4 ore di durata**

I pazienti sottoposti ad emodialisi cronica con FRAGMIN richiedono solo lievi modifiche del dosaggio e perciò sono necessari solo pochi controlli dei livelli plasmatici di anti-Xa. Le normali dosi somministrate portano a livelli plasmatici di anti-Xa compresi tra 0,5-1,0 UI/ml.

I pazienti sottoposti ad emodialisi acuta presentano un intervallo terapeutico più ristretto e quindi devono essere sottoposti ad un monitoraggio completo dei livelli di anti-Xa.

I livelli plasmatici di anti-Xa devono variare tra 0,2-0,4 UI/ml.

### **Trattamento della trombosi venosa profonda acuta**

Il monitoraggio dell'effetto anticoagulante non è generalmente necessario. Nel caso in cui FRAGMIN venga somministrato due volte al giorno il monitoraggio può essere comunque eseguito misurando l'attività anti-Xa. I livelli plasmatici più elevati si ottengono dopo 3-4 ore dalla somministrazione, pertanto, i prelievi per la determinazione dell'attività anti-Xa vanno eseguiti in questo intervallo di tempo. I livelli plasmatici di anti-Xa raccomandati sono tra 0,5-1,0/ml.

### Modalità di somministrazione

FRAGMIN può essere iniettato per via s.c. nel tessuto addominale antero o postero laterale o nella parte laterale della coscia. L'iniezione stessa deve essere eseguita introducendo interamente l'ago, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

In dialisi l'iniezione deve essere praticata nella linea arteriosa del circuito extracorporeo, immediatamente prima dell'inizio della dialisi.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di FRAGMIN nei bambini non sono state stabilite. Sulla base dei dati al momento disponibili non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Monitoraggio dei livelli anti-Xa nei bambini

Occorre prendere in considerazione la misurazione del picco dei livelli anti-Xa dopo circa 4 ore dalla somministrazione della dose di FRAGMIN nelle popolazioni speciali, come i bambini. Per l'impiego terapeutico con monosomministrazione giornaliera i livelli di picco anti-Xa devono generalmente essere mantenuti tra 0,5 e 1,0 UI/mL, misurati 4 ore dopo la somministrazione della dose. In caso di funzionalità renale ridotta o



fisiologicamente variabile, come nei neonati, è richiesto un attento monitoraggio dei livelli anti-Xa. Per l'impiego profilattico i livelli anti-Xa devono essere generalmente mantenuti tra 0,2-0,4 UI/mL.

Come per altri agenti antitrombotici, con la somministrazione di FRAGMIN, esiste il rischio di sanguinamento sistemico. Durante l'utilizzo di FRAGMIN si raccomanda prudenza per i trattamenti ad alte dosi nei pazienti appena operati. Durante il trattamento i pazienti devono essere attentamente monitorati per il rischio di complicazioni emorragiche attraverso l'esame fisico periodico, l'attenta osservazione del drenaggio chirurgico e il dosaggio periodico dell'emoglobina e del livello anti-Xa.

#### *Uso della siringa preriempita con sistema di protezione dell'ago Needle-Trap*

##### Dopo la somministrazione:

Il sistema di protezione dell'ago *Needle-Trap* è costituito da una presa in plastica, adatta a bloccare l'ago, saldamente unita all'etichetta della siringa.

Questo sistema è stato progettato per prevenire di pungersi accidentalmente con l'ago a seguito della somministrazione di un medicinale iniettabile.

Dopo avere eseguito l'iniezione, l'utilizzatore deve attivare il sistema *Needle-Trap* in modo da evitare possibili punture accidentali con l'ago.

Il *Needle-Trap* è unito alla siringa e la presa in plastica (adatta a bloccare l'ago) si estende verso l'estremità del cappuccio di protezione, allineata parallelamente all'ago/cappuccio di protezione dell'ago.

- Impugnare l'estremità superiore della presa in plastica (adatta a bloccare l'ago) e piegarla in modo da allontanarla dal cappuccio di protezione.



- Rimuovere il cappuccio dalla siringa.



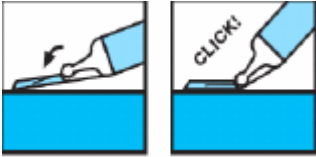
- Effettuare l'iniezione normalmente.



- Rimuovere l'ago dal paziente.

Attivare il sistema *Needle-Trap* appoggiando la presa in plastica (adatta a bloccare l'ago) su una superficie dura e stabile e, con una mano, spingere il corpo della siringa verso l'alto, in direzione dell'ago, in modo da forzare l'ago all'interno della presa in plastica, dove l'ago viene bloccato (l'ago risulta bloccato nella presa in plastica quando si sente un "click").

Piegare l'ago fino a quando la siringa non forma un angolo maggiore di 45° con la superficie in modo da renderlo non riutilizzabile.



- Smaltire la siringa in un apposito contenitore.



### SOVRADOSAGGIO

Un sovradosaggio accidentale per via sottocutanea di dosi massivi di FRAGMIN potrà determinare complicazioni emorragiche per la comparsa di attività anticoagulante, in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina (solfato o cloridrato).

La dose di protamina deve essere pari a quella di FRAGMIN iniettata, ossia: 1 mg di protamina inibisce l'effetto di 100 UI anti-Xa di dalteparina sodica; la protamina abolisce l'allungamento del tempo di coagulazione, mentre l'attività plasmatica anti-Xa viene neutralizzata di circa il 25-50%.

In queste condizioni, ed anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo 60% circa), e permette così la persistenza di un'attività antitrombotica.

La protamina ha di per sé un effetto inibitorio sull'emostasi primaria e deve essere utilizzata solo in casi di emergenza.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di FRAGMIN avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di FRAGMIN, rivolgersi al medico o al farmacista.

### EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, FRAGMIN può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il 3% dei pazienti in trattamento profilattico ha riportato effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati che possono essere associati a FRAGMIN sono elencati nella seguente tabella secondo classificazione per apparati e sistemi e frequenza: molto comune (>1/10), comune (da >1/100 a <1/10), non comune (da >1/1000 a <1/100), raro (da >1/10000 a <1/1000), molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Classificazione sistemica organica</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Lieve trombocitopenia (tipo I) normalmente reversibile durante il trattamento
	Non nota	Trombocitopenia eparino-indotta e immunologicamente mediata (tipo II, associata o meno a complicazioni trombotiche)
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Non nota	Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Sono stati segnalati casi di emorragia endocranica, alcuni di essi fatali
Patologie vascolari	Comune	Emorragia
Patologie gastrointestinali	Non nota	Sono stati segnalati casi di sanguinamento retroperitoneale, alcuni di essi fatali.

Patologie epatobiliari	Comune	Aumento transitorio delle trasaminasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Necrosi della cute, alopecia transitoria
	Non nota	Eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Ematoma sottocutaneo al sito di iniezione Dolore al sito di iniezione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non nota	Ematoma spinale o epidurale (vedere "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali")

Gli ematomi hanno causato diversi gradi di alterazione neurologica compresa paralisi prolungata o permanente (vedere "Precauzioni per l'uso").

Rari casi di trombocitopenia grave (vedere "Precauzioni per l'uso").

Sono stati osservati pochi casi di reazioni anafilattiche così come alcuni casi di grave trombocitopenia immunologicamente mediata (tipo II) associata a trombosi e/o tromboembolismo arterioso e/o venoso.

Il rischio di emorragia dipende dalla dose. La maggior parte di questi sanguinamenti sono moderati. Sono stati riportati casi di sanguinamento grave, di cui alcuni fatali.

I medicinali a base di eparina possono anche causare ipoaldosteronismo con conseguente iperpotassiemia.

Raramente può verificarsi una iperkaliemia clinicamente significativa specialmente in pazienti con insufficienza renale cronica o diabete mellito (vedere "Precauzioni per l'uso").

Il trattamento a lungo termine con eparine è stato associato al rischio di osteoporosi. Sebbene tale evento non sia stato osservato con FRAGMIN, il rischio di osteoporosi non può essere escluso.

#### Popolazione pediatrica

Si ritiene che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelle degli adulti.

La sicurezza clinica di FRAGMIN in somministrazione prolungata non è stata stabilita.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

#### **ATTENZIONE:**

Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Per il flacone da 100.000 UI/4 ml: il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 14 giorni.

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce.

Gettare la soluzione non usata.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **COMPOSIZIONE**

#### **FRAGMIN 100.000 UI anti-Xa / 4 ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni flacone da 4 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 100.000 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** alcool benzilico, acqua per preparazioni iniettabili.

L'alcool benzilico viene aggiunto come conservante nella presentazione da 100.000 UI/4 ml.

Sono disponibili formulazioni alternative che non contengono alcool benzilico.

**FRAGMIN 2.500 UI anti-Xa / 0,2ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,2 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 2.500 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 12.500 UI/ml.

**Eccipienti:** sodio cloruro q.b. a 300 Mosm (0-1,5 mg), acqua per preparazioni iniettabili.

**FRAGMIN 5.000 UI anti-Xa / 0,2ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,2 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 5.000 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** acqua per preparazioni iniettabili.

**FRAGMIN 7.500 UI anti-Xa / 0,3ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,3 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 7.500 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** acqua per preparazioni iniettabili.

**FRAGMIN 10.000 UI anti-Xa / 0,4ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 10.000 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** acqua per preparazioni iniettabili.

**FRAGMIN 12.500 UI anti-Xa / 0,5ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 12.500 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** acqua per preparazioni iniettabili.

**FRAGMIN 15.000 UI anti-Xa / 0,6ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,6 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 15.000 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** Acqua per preparazioni iniettabili.

**FRAGMIN 18.000 UI anti-Xa / 0,72ml SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO**

Ogni siringa preriempita da 0,72 ml contiene: principio attivo: dalteparina sodica 18.000 UI (anti-Xa)<sup>(\*)</sup>, concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

**Eccipienti:** Acqua per preparazioni iniettabili.

<sup>(\*)</sup> 1 UI corrisponde all'attività anti-fattore Xa di 1 unità del I° standard internazionale OMS dell'eparina a basso peso molecolare misurata con metodo amidolitico.

**FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo (in dialisi va utilizzata la linea arteriosa del circuito extracorporeo)

1 flacone da 100.000 UI anti-Xa /4 ml

*Siringhe preriempite con sistema di protezione dell'ago Needle-Trap*

6 siringhe preriempite da 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml

6 siringhe preriempite da 5.000 UI anti-Xa/0,2 ml

4 siringhe preriempite da 7.500 UI anti-Xa/0,3 ml

4 siringhe preriempite da 10.000 UI anti-Xa /0,4 ml

4 siringhe preriempite da 12.500 UI anti-Xa /0,5 ml  
4 siringhe preriempite da 15.000 UI anti-Xa /0,6 ml  
4 siringhe preriempite da 18.000 UI anti-Xa /0,72 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ, Regno Unito

**Rappresentante per l'Italia:** Pfizer Italia S.r.l., Via Isonzo 71, 04100 Latina

**PRODUTTORE**

*Flacone da 100.000 UI/4ml e Siringhe preriempite da 10.000 UI - 12.500 UI - 15.000 UI - 18.000 UI:*  
PFIZER MANUFACTURING BELGIUM N.V. – Rijksweg 12 – B-2870 Puurs, Belgio

*Siringhe preriempite da 2.500 UI - 5.000 UI - 7.500 UI:*

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM N.V.– Rijksweg 12 – B-2870 Puurs, Belgio

oppure

CATALENT FRANCE LIMOGES S.A.S.- Z.I. Nord 87 rue de Dion Bouton – 87000 Limoges, Francia.

**REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO:**