

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FRAGMIN 100.000 UI anti-Xa / 4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 2.500 UI anti-Xa / 0,2 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 5.000 UI anti-Xa / 0,2 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 7.500 UI anti-Xa / 0,3 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 10.000 UI anti-Xa / 0,4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 12.500 UI anti-Xa / 0,5 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 15.000 UI anti-Xa / 0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
FRAGMIN 18.000 UI anti-Xa / 0,72 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

Eccipienti con effetti noti: 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)^(*), concentrazione pari a 12.500 UI/ml.

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

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)^(*), concentrazione pari a 25.000 UI/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

(*) 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.

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Profilassi della trombosi venosa profonda

a) *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.

b) *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

5000 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 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, come indicato nella tabella sotto riportata. La dose complessiva giornaliera non deve superare le 18.000 UI.

Dal 2° al 6° mese

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

Peso corporeo (Kg)	Dosaggio di dalteparina (UI)
≤ 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/mm³, il trattamento con dalteparina deve essere interrotto fino a quando la conta piastrinica ritorna al valore di circa 50.000/mm³. Se la conta piastrinica è compresa tra 50.000 e 100.000/mm³, 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/mm³, la dalteparina può essere nuovamente somministrata a dosaggio pieno.

Peso corporeo (Kg)	Dosaggio raccomandato di dalteparina (UI)	Riduzioni del dosaggio di dalteparina (UI)
≤ 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 può essere monitorata con un metodo per l'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 essere compresi nel range 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 UI/ml.

Modo di somministrazione

FRAGMIN può essere iniettato per via sottocutanea nel tessuto addominale antero o postero laterale e 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. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 e 5.2, ma 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 con 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre eparine a basso peso molecolare e/o all'eparina o a sostanze di origine suina.
L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi.
Pazienti con sospetta o confermata anamnesi di trombocitopenia immunologicamente indotta (tipo II).
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 (come nei 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 paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 - 20% dei pazienti può comparire precocemente una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di $100.000/\text{mm}^3$), 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 deve essere effettuata 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 vengano 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 deve essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pazienti devono 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, che precede la rivascolarizzazione, 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 ed alterazioni piastriniche, di grave insufficienza epatica e renale, di ipertensione non controllata, di retinopatia ipertensiva o diabetica.

Si raccomanda cautela anche nel trattamento con alte dosi di FRAGMIN (come per la 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, deve essere prestata particolare attenzione all'insorgenza rapida di trombocitopenia e di grave trombocitopenia (<100.000/ μ 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 sono più instabili, quindi devono essere sottoposti ad un monitoraggio completo dei livelli di anti-Xa.

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 4 ml (25.000 UI/ml), tale presentazione non deve essere utilizzata nei neonati e nei bambini fino a 3 anni o nelle pazienti in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

FRAGMIN non va somministrato 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 clinica del trattamento di pazienti pediatrici 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 (25.000 UI/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 (Gasping Syndrome) (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti anziani:

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 anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 poichè FANS e ASA a dosi analgesiche/anti-infiammatorie riducono la produzione di prostaglandine vasodilatatorie e conseguentemente il filtrato glomerulare e la secrezione renale.

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.

Come le altre eparine, FRAGMIN può manifestare delle interazioni con: nitroglicerina, alte dosi di penicillina, sulfonpirazone, probenecid, acido etacrinico, agenti citostatici, chinino, antistaminici, digitalici, tetracicline, 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 con 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 antinfiammatori 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 a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

- Antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, indobufene, sulfonpirazone, ecc.): 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 tromboprofilassi 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 (vedere paragrafo 5.3).

L'anestesia epidurale durante il parto è assolutamente controindicata nelle pazienti in trattamento con alte dosi di anticoagulanti (vedere paragrafo 4.3). 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 paragrafo 4.4). Nelle pazienti all'ultimo trimestre di gravidanza è stata registrata un'inibizione del fattore dell'attività 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 UI/4 ml contiene alcol benzilico.

Poiché l'alcol benzilico è potenzialmente embriotossico e può superare la barriera placentare, è bene non utilizzare tale presentazione in donne in gravidanza. Durante la gravidanza, si consiglia la somministrazione di FRAGMIN senza conservanti (vedere paragrafo 4.4).

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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

FRAGMIN non altera la capacità di guidare veicoli.

4.8 Effetti indesiderati

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 paragrafo 4.3 Controindicazioni e paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Gli ematomi hanno causato diversi gradi di alterazione neurologica compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

Rari casi di trombocitopenia grave (vedere paragrafo 4.4).

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 ipoadosteronismo con conseguente iperpotassiemia. Raramente può verificarsi una iperkaliemia clinicamente significativa specialmente in pazienti con insufficienza renale cronica o diabete mellito (vedere paragrafo 4.4).

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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio accidentale per via sottocutanea di dosi massive 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 anti-trombotica.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici, Eparinici –
ATC: B01AB04

FRAGMIN è un agente antitrombotico. Esso contiene Dalteparina sale sodico, una miscela di polisaccaridi (frammenti di eparina) a basso peso molecolare (5000 Daltons).

L'effetto antitrombotico di FRAGMIN è dovuto alla capacità di potenziare l'inibizione di alcuni fattori della coagulazione da parte dell'antitrombina III (ATIII). FRAGMIN similmente all'eparina non frazionata, si lega all'ATIII con un'alta affinità di legame. Tale legame determina un cambiamento nella conformazione dell'ATIII e, pertanto, la nuova struttura favorisce l'interazione con i fattori della coagulazione attivati ed un conseguente incremento della reazione di inibizione.

È noto che tale potenziamento dipende dal peso molecolare del polisaccaride. L'inibizione della trombina ed il prolungamento del tempo di protrombina parziale (PTT) richiedono polisaccaridi con un peso molecolare di almeno 5000. L'inibizione del fattore X da parte dell'ATIII è assai incrementata anche da polisaccaridi con un peso molecolare inferiore a 5000. Pertanto, FRAGMIN ha una maggiore capacità di potenziare l'inibizione del fattore X attivato che di prolungare i PTT.

Le attività specifiche di FRAGMIN sono dell'ordine di 160 UI anti-Xa/mg e di 60 UI/mg nel test APTT, con un rapporto tra queste due attività anticoagulanti di circa 2,6. Lo stesso rapporto è invece circa unitario per l'eparina non frazionata.

In paragone all'eparina non frazionata, FRAGMIN è caratterizzato da una più elevata attività anti-fattore Xa e da una più bassa attività anti-fattore IIa. Anche l'inibizione dei fattori IXa e XIa da parte di FRAGMIN è inferiore a quella dell'eparina non frazionata.

Lo studio CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for Long Term Anticoagulation in Cancer patients with Venous Thromboembolism) è uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, in aperto che ha messo a confronto il trattamento a lungo termine con dalteparina e la terapia standard a base di anticoagulanti orali in 676 pazienti oncologici affetti da tromboembolismo venoso sintomatico (VTE), trombosi venosa profonda (DVT) e/o embolia polmonare (PE).

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei due gruppi di trattamento:

- dalteparina 200 UI/kg/die sottocute per 1 mese, seguita da dalteparina 150 UI/kg/die sottocute per i successivi 5 mesi.
- dalteparina 200 UI/kg/die sottocute per 5-7 giorni (massima dose 18.000 UI/die), seguita da un anticoagulante orale per 6 mesi, con INR (International Normalised Ratio) compreso tra 2-3.

I pazienti arruolati nello studio presentavano tumori del tratto gastrointestinale e del pancreas (23,7%), tumori genitourinari (prostata, testicoli, cervice, utero, ovaie e vescica) (21,5%), tumore della mammella (16,0%), tumore del polmone (13,3%). Il 10,4% dei pazienti era affetto da tumori ematologici e il 75,1% dei pazienti presentavano una malattia metastatica.

Il 70% circa dei pazienti era affetto da trombosi venosa profonda e il restante 30% da embolia polmonare con o senza trombosi venosa profonda.

L'endpoint primario era rappresentato dal tempo alla prima recidiva di tromboembolia venosa sintomatica (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare) durante i sei mesi di trattamento.

In 27 pazienti su 338 (8%) trattati con dalteparina e in 53 pazienti su 336 (15,7%) nel gruppo in trattamento con terapia anticoagulante orale (TAO) sono state osservate recidive di tromboembolia venosa. I risultati hanno dimostrato una diminuzione significativa del rischio di recidive di tromboembolia venosa pari al 52% nel gruppo trattato con dalteparina nei sei mesi di trattamento (RR= 0,48 - 95% IC [0,30-0,77], p=0,002).

Nel gruppo trattato con dalteparina, 19 pazienti (5,6%) hanno riportato almeno un episodio di sanguinamento maggiore rispetto ai 12 pazienti (3,6%) del gruppo trattato con TAO. La probabilità cumulativa che un evento di sanguinamento maggiore si verifici nei sei mesi di trattamento è stata rispettivamente pari al 6% e 4%..

Non ci sono state differenze significative per la mortalità tra i due gruppi a 6 e 12 mesi (131 vs 137 e 188 vs 192 rispettivamente nel gruppo dalteparina e nel gruppo trattato con terapia anticoagulante orale).

Nello studio PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial), internazionale multicentrico, controllato e randomizzato, è stato confrontato l'effetto tromboprolattico di dalteparina 5.000 UI una volta al giorno con eparina non frazionata (UFH) 5.000 UI due volte al giorno in 3746 pazienti in condizioni critiche mediche (76%) e chirurgiche, ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI) per almeno 3 giorni. L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione della trombosi venosa profonda (TVP) prossimale della gamba, accertata attraverso l'ecografia con compressione. Il trattamento con il farmaco in studio è stato consentito per la durata del ricovero in UTI. La durata media del trattamento in entrambi i gruppi è stata di 7 giorni (gamma interquartile, da 4 a 12).

Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza della TVP prossimale della gamba fra i due gruppi (5,1% nel gruppo dalteparina vs 5,8% nel gruppo UFH, hazard ratio 0,92; 95% IC, 0,68 a 1,23; P=0,57). L'embolia polmonare (endpoint secondario) è stata registrata in un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con dalteparina rispetto a quelli trattati con UHF (1,3% vs 2,3%; hazard ratio 0,51; 95% IC, da 0,30 a 0,88; P=0,01).

Non vi sono state differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza di eventi emorragici maggiori (5,5% vs 5,6%; hazard ratio, 1,00; 95% IC, da 0,75 a 1,34; P = 0,98), di trombocitopenia indotta da eparina (0,3% vs 0,6% %; hazard ratio, 0,47; 95% IC, da 0,16 a 1,35; P = 0,16) o di decessi in ospedale (22,1% vs 24,5%; hazard ratio, 0,92; 95% CI, da 0,80 a 1,05; P = 0,21).

Popolazione pediatrica

Le informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dell'uso di dalteparina nei pazienti pediatrici sono limitate.

L'utilizzo di dalteparina nei pazienti pediatrici necessita il monitoraggio dei livelli anti-Xa.

Il più ampio studio prospettico ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la relazione dose-dipendente dell'attività plasmatica anti-Xa di dalteparina nella profilassi e nella terapia della trombosi venosa e arteriosa in 48 pazienti pediatrici (Nohe et al, 1999).

Nohe et al (1999) Study Demographics and Trial Design

Disegno dello studio	Pazienti	Diagnosi	Indicazione, dosaggio di Fragmin, livelli anti-Xa, durata di somministrazione		
			profilassi: (n = 10)	Terapia primaria: (n = 25)	Terapia secondaria: (n = 13)
Studio monocentrico, studio in aperto; (n = 48)	età: 31 settimane prima dei 18 anni sesso: 32 uomini, 16 donne	Trombosi venosa o arteriosa; embolia polmonare, ipertensione polmonare primaria	95 ± 52 anti-Xa IU/kg sc qd; da 0,2 a 0,4 UI/mL 3-6 mesi	129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd; da 0,4 a 1,0 UI/mL 3-6 mesi	129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc qd; da 0,4 a 1,0 UI/mL 3-6 mesi

In questo studio non si è verificato alcun evento tromboembolico nei 10 pazienti a cui sono stati somministrati dosaggi profilattici di dalteparina. Nei 23 pazienti a cui sono stati somministrati dosaggi terapeutici in terapia primaria della trombosi arteriosa e venosa, si è verificata una completa ricanalizzazione in 7 pazienti su 23 (30%), ricanalizzazione parziale in 7 pazienti su 23 (30%) e nessuna ricanalizzazione in 9 pazienti su 23 (40%).

In 8 pazienti a cui è stata somministrata dalteparina per terapia antitrombotica secondaria a seguito di trombolisi di successo, la ricanalizzazione è stata mantenuta o migliorata.

In 5 pazienti che hanno ricevuto dalteparina per terapia secondaria a seguito di insuccesso della trombolisi, non è stata notata alcuna ricanalizzazione.

In 2 su 48 bambini (4%), si sono verificati sanguinamenti minori risolti con la riduzione della dose. La conta piastrinica dei pazienti ha presentato variazioni fra 37.000/μl e 574.00/μl. Gli autori hanno attribuito i valori della piastrinemia inferiori alla norma alla terapia immunosoppressiva. Non sono state riscontrate riduzioni della conta piastrinica ≥ 50% del valore iniziale, indicative per trombocitopenia di tipo 2 indotta dall'eparina (HIT 2).

Sia per il gruppo terapia che per il gruppo profilassi, le dosi di dalteparina (anti-Xa UI/kg) necessarie per raggiungere i livelli richiesti di attività anti-Xa (UI/ml) risultano inversamente collegate all'età ($r^2 = 0,64$, $P = 0,017$; $r^2 = 0,13$, $P = 0,013$). L'ottenimento dell'effetto anticoagulante con dosi aggiustate in base al peso corporeo risulta meno prevedibile nei bambini rispetto agli adulti, presumibilmente per l'alterazione del legame con le proteine plasmatiche (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dagli studi di farmacocinetica è risultato che, dopo somministrazione s.c. i livelli di picco vengono raggiunti in 3-4 ore.

L'emivita biologica è di circa 4 ore e livelli di attività anti-fattore Xa risultano ancora misurabili dopo 24 ore.

La biodisponibilità è del 90% e non è sostanzialmente legata alla dose.

FRAGMIN, pertanto, presenta i seguenti vantaggi nei confronti dell'eparina: durata d'azione più prolungata; maggiore biodisponibilità dopo somministrazione per via sottocutanea; minor numero di somministrazioni giornaliere; minori effetti proaggreganti sulle piastrine.

Popolazione pediatrica

I neonati di età compresa tra meno di 2 mesi e 3 mesi o di peso inferiore ai 5 kg necessitano una quantità maggiore di eparina a basso peso molecolare per kg probabilmente come conseguenza del loro più ampio volume di distribuzione. Le spiegazioni alternative per l'aumento del fabbisogno di eparina a basso peso molecolare per peso corporeo in bambini piccoli includono l'alterazione della farmacocinetica dell'eparina e/o la diminuzione dell'espressione dell'attività anticoagulante dell'eparina nei bambini a causa della riduzione della concentrazione plasmatica di antitrombina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici hanno evidenziato che FRAGMIN possiede un ampio margine di sicurezza non essendosi rivelato tossico nei confronti dei vari organi e sistemi; non ha inoltre dimostrato di possedere effetti sulla funzione riproduttiva ed è risultato privo di attività mutagena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

flacone da 100.000 UI/4 ml: alcool benzilico ed acqua per preparazioni iniettabili

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

Sono disponibili formulazioni alternative che non contengono alcool benzilico.

siringa preriempita da 2.500 UI/0,2 ml: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

siringa preriempita da 5.000 UI/0,2 ml – 7.500 UI/0,3 ml – 10.000 UI/0,4 ml – 12.500 UI/0,5 ml – 15.000 UI/0,6 ml – 18.000 UI/0,72 ml: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

FRAGMIN soluzione iniettabile è compatibile con soluzioni isotoniche per infusione endovenosa di sodio cloruro (9 mg/ml) e di glucosio (50 mg/ml). Altri tipi di compatibilità non sono stati studiati.

6.3 Periodo di validità

Siringa preriempita da 2.500 UI – 5.000 UI – 7.500 UI - 10.000 UI – 12.500 UI – 15.000 UI - 18.000 UI: 3 anni

Flacone da 100.000 UI: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita monodose (vetro di Tipo I) con cappuccio di protezione dell'ago *latex-free*, tappo a stantuffo (gomma clorobutilica), stelo dello stantuffo (polipropilene) e sistema di protezione dell'ago *Needle-Trap*.

6 siringhe preriempite da 2.500 UI/ 0,2 ml

6 siringhe preriempite da 5.000 UI/ 0,2 ml

4 siringhe preriempite da 7.500 UI/ 0,3 ml

Siringa preriempita monodose (vetro di Tipo I) con cappuccio di protezione dell'ago *latex-free*, tappo a stantuffo (gomma clorobutilica), stelo dello stantuffo (polipropilene o polistirene) e sistema di protezione dell'ago *Needle-Trap*.

4 siringhe preriempite da 10.000 UI/ 0,4 ml

4 siringhe preriempite da 12.500 UI/ 0,5 ml

4 siringhe preriempite da 15.000 UI/ 0,6 ml

4 siringhe preriempite da 18.000 UI/0,72 ml

Flacone di vetro incolore Tipo I chiuso con tappo di gomma bromobutilica.

1 flacone 100.000 U.I./ 4 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Vedere paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione

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.

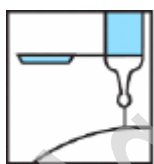
- Impugnare l'estremità superiore della presa in plastica (adatta a bloccare l'ago) e piegarla in modo da allontanarla dal cappuccio di protezione.



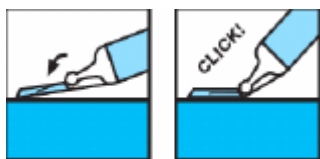
- Rimuovere il cappuccio dalla siringa.



- 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.



Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. 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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FRAGMIN 100.000 UI anti-Xa / 4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo – flacone da 4 ml AIC 027276070

FRAGMIN 2.500 UI anti-Xa / 0,2 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo – 6 siringhe preriempite da 0,2 ml AIC 027276031

FRAGMIN 5.000 UI anti-Xa / 0,2 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 6 siringhe preriempite da 0,2 ml AIC 027276043

FRAGMIN 7.500 UI anti-Xa / 0,3 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo – 4 siringhe preriempite da 0,3 ml AIC 027276120

FRAGMIN 10.000 UI anti-Xa / 0,4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,4 ml AIC 027276082

FRAGMIN 12.500 UI anti-Xa / 0,5 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,5 ml AIC 027276094

FRAGMIN 15.000 UI anti-Xa / 0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,6 ml AIC 027276106

FRAGMIN 18.000 UI anti-Xa / 0,72 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,72 ml AIC 027276118

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FRAGMIN 100.000 UI anti-Xa / 4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - flacone da 4 ml aprile 1998 / giugno 2013

FRAGMIN 2.500 UI anti-Xa / 0,2 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo – 6 siringhe preriempite da 0,2 ml febbraio 1993 / giugno 2013

FRAGMIN 5.000 UI anti-Xa / 0,2 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 6 siringhe preriempite da 0,2 ml febbraio 1993 / giugno 2013

FRAGMIN 7.500 UI anti-Xa / 0,3 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo – 4 siringhe preriempite da 0,3 ml giugno 2001 / giugno 2013

FRAGMIN 10.000 UI anti-Xa / 0,4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,4 ml maggio 2002 / giugno 2013

FRAGMIN 12.500 UI anti-Xa / 0,5 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,5 ml maggio 2002 / giugno 2013

FRAGMIN 15.000 UI anti-Xa / 0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,6 ml maggio 2002 / giugno 2013

FRAGMIN 18.000 UI anti-Xa / 0,72 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 4 siringhe preriempite da 0,72 ml maggio 2002 / giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco