

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Fragmin przeznaczone do publicznej wiadomości (Elements for a Public Summary)

Zestawienie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z substancją czynną

Zestawienie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa	
Istotne znane zagrożenia	Krwawienie lub krwotok w różnych miejscach Małopłytkowość wywołana heparyną Hiperkaliemia
Istotne możliwe zagrożenia	Osteoporoza wywołana długotrwałym podawaniem produktu
Brakujące informacje	Stosowanie przy ciężkim upośledzeniu czynności nerek Stosowanie u niemowląt i dzieci

Zestawienie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z konkretną postacią produktu leczniczego

Zestawienie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa	
Istotne możliwe zagrożenia	Zatrucie alkoholem benzylowym u noworodków i wcześniaków (fiolka wielodawkowa)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (Overview of disease epidemiology)

Zakrzepica żył głębokich (ZZG) to choroba polegająca na powstaniu zakrzepu w żyłę głębokiej. Zatorowość płucna (ZP) to stan, w którym taki zakrzep odrywa się z pierwotnej lokalizacji i wędruje za pośrednictwem serca do tętnic płucnych, powodując ich zablokowanie. Istnieje szerszy termin „żylna choroba zakrzepowo-zatorowa” (ŻChZZ), który odnosi się do zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej. ŻChZZ to trzecia co do częstości występowania choroba krążenia, która rocznie dotyka 1–2 osoby na 1000. ŻChZZ zazwyczaj dotyczy osób w starszym wieku. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy i zatorowości płucnej rośnie z wiekiem. U pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym, chorych na raka czy pacjentów unieruchomionych z jakiegokolwiek przyczyny, ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest większe. Wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego oraz kolanowego to powszechnie stosowane zabiegi chirurgiczne. W krajach rozwiniętych ok. 1 na 1000 osób rocznie poddaje się jednej z tych operacji. Większość pacjentów poddawanych zabiegowi wszczepienia endoprotezy stanowią osoby w wieku przekraczającym 40 lat (średni wiek w dniu operacji to 64–65 lat). Osoby z nadwagą częściej wymagają takiej operacji niż reszta populacji. Zabieg może zwiększać ryzyko wystąpienia żylny choroby zakrzepowo-zatorowej, czyli powstawania zakrzepów w żyłach. Ryzyko zgonu w ciągu 30 dni od zabiegu wszczepienia endoprotezy wynosi poniżej 0,5%.

Choroba wieńcowa serca polega na tym, że tętnice wieńcowe, które doprowadzają krew do serca, ulegają zwężeniu z powodu obecności złogów tłuszczowych. Niestabilna choroba wieńcowa może powodować niespodziewany ból w klatce piersiowej, który może pojawiać się w trakcie spoczynku. Może on być skutkiem pęknięcia tętnicy i utworzenia zakrzepu, powodujących zmniejszenie przepływu krwi do serca. Pacjenci cierpiący na tę chorobę obarczeni są większym ryzykiem wystąpienia zawału serca, jeśli nie zostaną poddani leczeniu

polegającemu między innymi na podawaniu leków rozrzedzających krew. Większość pacjentów stanowią osoby powyżej 40. roku życia. Choroba ta jest częściej spotykana u mężczyzn. Czynniki ryzyka chorób serca to podeszły wiek, wysokie ciśnienie krwi, wysokie stężenie cholesterolu we krwi, cukrzyca, nadwaga, brak ruchu, palenie tytoniu oraz występowanie chorób serca w rodzinie.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Dalteparyna należy do grupy leków nazywanych heparynami drobnocząsteczkowymi, które służą do eliminowania zakrzepów i zapobieganiu ich powstawaniu poprzez rozrzedzenie krwi. Mechanizm działania dalteparyny polega na hamowaniu działania trombiny. Trombina to białko biorące udział w krzepnięciu krwi.

Dalteparynę stosuje się do zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi przed i po operacji oraz u pacjentów unieruchomionych z przyczyn medycznych. Dalteparyna może również zapobiegać ponownemu wystąpieniu zakrzepów.

W badaniach z udziałem pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową, występowanie zawału mięśnia sercowego i zgonu były rzadsze u osób przyjmujących dalteparynę (1,8%) niż u osób przyjmujących placebo (4,8%). Placebo to tabletki lub zastrzyki, które w rzeczywistości nie zawierają żadnego leku.

U pacjentów leczonych dalteparyną po operacji wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego lub operacji w okolicach jamy brzusznej, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występowała rzadziej niż u pacjentów przyjmujących warfarynę (tabletkę rozrzedzającą krew) bądź placebo.

U pacjentów unieruchomionych z przyczyn medycznych leczonych dalteparyną, ŻChZZ występowała rzadziej niż u pacjentów przyjmujących placebo.

U pacjentów chorych na raka oraz pacjentów z nowo zdiagnozowaną zakrzepicą lub zatorowością płucną, przyjmowanie dalteparyny wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotów ŻChZZ o 52% w porównaniu do leków rozrzedzających krew, takich jak warfaryna.

Dalteparyna jest obecna na rynku od wielu lat i jej skuteczność w zakresie zarejestrowanych wskazań, została dobrze udokumentowana.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

W przypadku niemowląt i dzieci oraz pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek, doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego jest ograniczone.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Krwawienie w różnych miejscach (Krwawienie i krwotoki w różnych miejscach)	Dalteparyna może spowodować krwawienie w różnych miejscach i gromadzenie się krwi pod skórą (powstanie krwiaka)	Nadzór i opieka lekarza.
Obniżenie liczby komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi spowodowane działaniem heparyny (małopłytkowość wywołana heparyną)	Dalteparyna może spowodować zmniejszenie liczby komórek (płytek krwi) powodujących krzepnięcie we krwi. Objawy mogą obejmować łatwe powstawanie siniaków.	Nadzór i opieka lekarza. Regularne badania lekarskie i badania krwi określające liczbę komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie (płytek krwi).
Zwiększony poziom potasu we krwi (hiperkaliemia)	Dalteparyna może zwiększać stężenie potasu we krwi. Objawy mogą obejmować przejściowe zmniejszenie siły mięśni, utratę czucia i potencjalnie niebezpieczne zmiany rytmu serca.	Nadzór i opieka lekarza. Regularne badania lekarskie i badania stężenia potasu we krwi.

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Substancja czynna

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko) (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)
Oslabienie kości w wyniku długotrwałego stosowania (Osteoporoza wywołana długotrwałym podawaniem leku)	Przy długotrwałym stosowaniu dalteparyna może powodować osłabienie kości.

Konkretna postać produktu leczniczego

Ryzyko (Risk)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko (Including reason why it is considered a potential risk))
Toksyczność wywołana alkoholem benzylovym u noworodków i wcześniaków	Alkohol benzylový związany jest z potencjalnie prowadzącym do zgonu zespołem niewydolności oddechowej u wcześniaków. Alkohol benzylový może przenikać przez łożysko, dlatego dalteparynę zawierającą alkohol benzylový jako środek konserwujący należy stosować ostrożnie u kobiet w ciąży. Jeśli wymagane jest leczenie przeciwzakrzepowe w czasie ciąży, należy stosować dalteparynę niezawierającą środków konserwujących.

Brakujące informacje (Missing information)

Risk What is known	
Ryzyko (Risk)	Dostępne informacje (What is known)
Ograniczone informacje na temat stosowania u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	Dalteparyna wydalana jest głównie przez nerki, jednakże wpływ wydalanego produktu na nerki jest nieznany. Zaleca się uważną obserwację pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
Ograniczone informacje na temat stosowania u niemowląt i dzieci	Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dalteparyny u dzieci i niemowląt. Jeśli jednak jest on podawany pacjentowi z tej grupy, należy monitorować poziom czynnika anty-Xa.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (Summary of risk minimization measures by safety concern)

Dla każdego produktu leczniczego sporządza się tzw. Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacje na temat stosowania produktu leczniczego, ryzyka oraz zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja tych informacji, napisanych przystępnym językiem, wydawana jest w formie Ulotki dla Pacjenta. Środki minimalizacji ryzyka ujęte w tych dokumentach określone są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i Ulotka dla Pacjenta dla dalteparyny umieszczone są na stronie internetowej z opublikowanymi raportami EPAR dotyczącymi dalteparyny.

Dla tego produktu leczniczego nie przewidziano dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Nic planuje się prowadzenia badań po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Niniejszy dokument to pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem dla tego produktu leczniczego.