

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fragmin 2500 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fragmin 5000 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fragmin 7500 IU / 0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fragmin 10 000 IU / 0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fragmin 12 500 IU / 0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fragmin 15 000 IU / 0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fragmin 10 000 IU / 1 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fragmin 2500 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
Jedna napunjena štrcaljka (0,2 ml) sadrži 2500 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.
Fragmin 5000 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
Jedna napunjena štrcaljka (0,2 ml) sadrži 5000 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.
Fragmin 7500 IU / 0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
Jedna napunjena štrcaljka (0,3 ml) sadrži 7500 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.
Fragmin 10 000 IU / 0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
Jedna napunjena štrcaljka (0,4 ml) sadrži 10 000 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.
Fragmin 12 500 IU / 0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
Jedna napunjena štrcaljka (0,5 ml) sadrži 12 500 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.
Fragmin 15 000 IU / 0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
Jedna napunjena štrcaljka (0,6 ml) sadrži 15 000 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.
Fragmin 10 000 IU / 1 ml otopina za injekciju:
Jedna ampula (1 ml) otopine sadrži 10 000 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Otopina za injekciju.
Bistra bezbojna otopina. pH otopine je oko 7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje akutne duboke venske tromboze i plućne embolije, kad trombolitička terapija ili operacija nisu moguće.
Tromboprofilaksa – prevencija zgrušavanja u ekstrakorporalnom sustavu tijekom hemodijalize i hemofiltracije.
Tromboprofilaksa povezana s kirurškim zahvatima.
Profilaksa kod bolesnika sa značajno povećanim rizikom od nastanka venske tromboembolije koji su privremeno imobilizirani zbog akutne bolesti, kao npr. zbog zatajivanja srca, respiratorne insuficijencije, teških infekcija.
Nestabilna koronarna arterijska bolest (nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez Q-zupca).

Liječenje akutne duboke venske tromboze i plućne embolije i produljena tromboprofilaksa u bolesnika s rakom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje akutne, duboke venske tromboze

Primjena jedanput na dan:

Jednom dnevno se primjenjuje doza od 200 IU/kg tjelesne težine, supkutano. Praćenje aktivnosti lijeka Fragmin u plazmi nije potrebno. Maksimalna pojedinačna doza ne smije biti veća od 18 000 IU, na što se mora paziti u bolesnika s tjelesnom težinom > 90 kg.

Doziranje može biti prilagođeno štrcaljkama napunjenim pojedinačnom dozom, na sljedeći način:

<u>Težina (kg)</u>	<u>Doza (IU)</u>	<u>napunjena štrcaljka od 25 000 IU/ml</u>
46 - 56	10 000 IU	0,4 ml
57 - 68	12 500 IU	0,5 ml
69 - 82	15 000 IU	0,6 ml
83 - 90	18 000 IU	0,72 ml

Za bolesnike tjelesne težine > 90 kg, vidjeti „Posebne populacije“ u nastavku.

Primjena dva puta na dan:

Doza od 100 IU/kg tjelesne težine, dva puta na dan supkutano, preporučuje se u bolesnika s kompliciranom trombozom ili povećanim rizikom od krvarenja. Praćenje aktivnosti lijeka u plazmi u pravilu nije potrebno, ali u slučaju potrebe, aktivnost Fragmina može se odrediti pomoću funkcionalne metode anti-Xa (vidjeti dio 4.4). Nakon supkutane primjene, maksimalne vrijednosti u plazmi postižu se za 3 - 4 sata, kada se u slučaju potrebe uzima uzorak krvi za analizu. Preporučene koncentracije u plazmi kod primjene dva puta na dan su 0,5 i 1,0 IU anti-Xa/ml.

U pravilu se primjena antagonista vitamina K započinje simultano. Kombinirano liječenje se nastavlja dok koncentracija protrombinskog kompleksa (faktori II, VII, IX i X) ne padne unutar terapijskih granica. U pravilu je potrebno najmanje 5 dana kombiniranog liječenja.

Liječenje plućne embolije

Fragmin se primjenjuje supkutano jednom ili dva puta na dan prema uputama za liječenje duboke venske tromboze. Kod doziranja dva puta na dan daje se 100 – 120 IU/kg tjelesne težine svakih 12 sati. Prilikom određivanja doze i učestalosti primjene, potrebno je uzeti u obzir težinu bolesti kao i moguće rizične čimbenike za nastanak krvarenja.

Praćenje aktivnosti lijeka u plazmi obično nije potrebno, no u slučaju potrebe vidjeti dio „Liječenje akutne, duboke venske tromboze“.

Prevenција zgrušavanja tijekom hemodijalize i hemofiltracije

Dalteparin treba primijeniti kroz arterijsku liniju uređaja za dijalizu ili intravenski.

Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega i bez poznatog rizika od krvarenja:

Hemodijaliza i hemofiltracija u trajanju do 4 sata:

Na početku postupka može se primijeniti jednokratna bolus injekcija, bilo intravenski ili kroz arterijsku liniju izvantjelesnog sustava. Preporučena početna doza je 5 000 IU. Osim toga može se primijeniti niža početna doza, prema kliničkoj potrebi.

Početna doza od 5 000 IU za režim doziranja jednokratnom bolus injekcijom može se prilagoditi, od jednog postupka do drugog, ovisno o ishodu prethodne dijalize; doza se može povećati ili smanjiti u koracima od 500 ili 1 000 IU do postizanja zadovoljavajućeg ishoda (vidjeti dio 5.1.

„Farmakodinamička svojstva“).

Osim toga može se intravenski primijeniti bolus injekcija u dozi od 30 do 40 IU/kg ukupne tjelesne težine, nakon koje slijedi intravenska infuzija u dozi od 10 do 15 IU/kg/h.

Hemodijaliza i hemofiltracija u trajanju više od 4 sata:

Preporučuje se intravenska primjena bolus injekcije u dozi od 30 – 40 IU/kg tjelesne težine, nakon čega se nastavlja intravenska infuzija u dozi od 10 – 15 IU/kg tjelesne težine/sat.

Bolesnici s akutnim zatajenjem bubrega ili velikim rizikom od krvarenja:

Intravenska bolus injekcija u dozi od 5 – 10 IU/kg tjelesne težine, praćena intravenskom infuzijom 4 – 5 IU/kg tjelesne težine/sat. Ti bolesnici mogu biti nestabilniji i kod njih može biti potrebno praćenje razina anti-Xa. Koncentracija anti-Xa u plazmi mora biti između 0,2 i 0,4 IU/ml.

Prevenција tromboembolijske bolesti povezana s kirurškim zahvatima

Opći kirurški zahvati s rizikom od tromboembolijskih komplikacija:

2500 IU supkutano, 1 – 2 sata prije operacije te potom 2500 IU supkutano svako jutro. Liječenje se nastavlja do pune mobilizacije bolesnika, u pravilu 5 - 7 dana ili dulje.

Opći kirurški zahvati s dodatnim čimbenicima rizika:

5000 IU supkutano, večer prije operacije i potom 5000 IU supkutano svaku večer. Liječenje se nastavlja do pune mobilizacije bolesnika, obično 5 - 7 dana ili dulje.

Alternativno se može primijeniti 2500 IU supkutano 1 - 2 sata prije operacije i 2500 IU 8 - 12 sati nakon operacije. Tijekom sljedećih dana liječenja primjenjuje se 5000 IU supkutano, svako jutro.

Elektivna operacija kuka:

Postoje tri mogućnosti kako započeti liječenje (vidjeti tablicu):

Liječenje traje do pune mobilizacije bolesnika, u pravilu 5 - 7 dana ili dulje.

Kod elektivne operacije kuka, postoji iskustvo produljene tromboprolifakse Fragminom do 5 tjedana poslije operacije (vidjeti dio 5.1.).

Početak liječenja	Supkutana primjena			
	10 - 14 sati prije operacije	unutar 2 sata prije operacije	4 - 8 sati nakon operacije ¹	postoperativni period
Preoperativno –večer prije operacije ²	5000 IU	-	5000 IU	5000 IU svaki dan
Preoperativno – na dan operacije	-	2500 IU	2500 IU	5000 IU svaki dan ³
Postoperativno	-	-	2500 IU	5000 IU svaki dan ³

¹ Ili kasnije ako hemostaza nije postignuta.

² Injekcije se primjenjuju otprilike svakih 24 sata.

³ Na prvi postoperativni dan injekcija se može dati tek ako je prošlo najmanje 6 sati nakon prethodne doze.

Tromboprolifaksa u bolesnika s ograničenom pokretljivošću

Fragmin se daje kao supkutana injekcija, jednom na dan, u dozi od 5000 IU do postizanja mobilizacije bolesnika, do ukupno 14 dana.

Nestabilna koronarna arterijska bolest (nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez Q-zupca)

Doza od 120 IU/kg tjelesne težine primjenjuje se supkutano, dva puta na dan. Maksimalna doza je 10 000 IU/12 sati.

Liječenje se nastavlja tijekom najmanje 6 dana ili dulje, ako liječnik procijeni da je nastavak liječenja koristan za bolesnika.

Za bolesnike koji čekaju revaskularizaciju preporučuje se primjena Fragmina do dana invazivnog zahvata (PTCA ili CABG). Nakon početne stabilizacije u dozi od 120 IU/kg tjelesne težine dva puta

na dan, liječenje se nastavlja dozom održavanja od 5000 IU dva puta na dan (za žene < 80 kg i muškarce < 70 kg) ili 7500 IU dva puta dnevno (za žene ≥ 80 kg i muškarce ≥ 70 kg). Ukupno trajanje liječenja ne bi smjelo biti dulje od 45 dana.

Praćenje antikoagulacijske aktivnosti dalteparina obično nije potrebno, no treba ga razmotriti za posebne populacije bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Preporučuje se istodobna terapija niskim dozama acetilsalicilatne kiseline.

Liječenje akutne duboke venske tromboze i plućne embolije te produljena tromboprofilaksa u bolesnika s rakom

Prvi mjesec

Dalteparin se primjenjuje u dozi od 200 IU/kg tjelesne težine supkutano, jednom dnevno, tijekom prvih 30 dana liječenja. Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 18 000 IU na dan.

Od 2. do 6. mjeseca

Dalteparin se primjenjuje u dozi od otprilike 150 IU/kg tjelesne težine, supkutano, jednom dnevno. Doziranje se prilagođava napunjenim štrcaljkama s fiksnom dozom, na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	Doza dalteparina (IU)	napunjena štrcaljka od 25 000 IU/ml
≤ 56	7500	0,3 ml
57 - 68	10 000	0,4 ml
69 - 82	12 500	0,5 ml
83 - 98	15 000	0,6 ml
≥ 99	18 000	0,72 ml

Smanjenje doze kod trombocitopenije uzrokovane kemoterapijom

Sljedeće doziranje se koristilo u kliničkim ispitivanjima:

Trombocitopenija - u slučaju trombocitopenije uzrokovane kemoterapijom s brojem trombocita < 50 000/mm³, primjenu dalteparina treba prekinuti dok se broj trombocita ne poveća iznad 50 000/mm³.

Kod broja trombocita između 50 000/mm³ i 100 000/mm³ dozu dalteparina je potrebno smanjiti za 17% do 33% u odnosu na početnu dozu ovisno o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti Tablicu 1). Kada se broj trombocita poveća do ≥ 100 000/mm³, dalteparin se može ponovno dati u punoj dozi.

Tablica 1. Smanjenje doze dalteparina kod trombocitopenije 50 000/mm³ – 100 000/mm³ kod primjene napunjenih štrcaljki

Tjelesna težina (kg)	Propisana doza dalteparina (IU)	Reducirana doza dalteparina (IU)	Prosječna redukcija (%)
≤ 56	7500	5000	33
57 - 68	10 000	7500	25
69 - 82	12 500	10 000	20
83 - 98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

Zatajivanje bubrega - u slučaju značajnog zatajivanja bubrega, kada je razina kreatinina više od 3 puta veća od gornje granice normalne vrijednosti, dozu dalteparina je potrebno prilagoditi kako bi se održala terapijska koncentracija anti-Xa na razini od 1 IU/ml (u rasponu od 0,5 - 1,5 IU/ml) mjereno 4 – 6 sati nakon injekcije dalteparina. Ako je anti-Xa vrijednost ispod ili iznad terapijskog raspona, dozu dalteparina je potrebno sukladno povećati ili smanjiti. Mjerenje anti-Xa treba ponavljati nakon svake treće ili četvrte doze. Prilagođavanje doze je potrebno ponavljati dok se ne postigne željena terapijska vrijednost anti-Xa.

Posebne populacije

Pretili bolesnici:

Za profilaksu venske tromboembolije u pretilih bolesnika Fragmin treba primjenjivati u visokorizičnoj dozi od 5000-7500 IU jedanput dnevno.

U liječenju venske tromboze/plućne embolije postoji ograničeno iskustvo s dozama od 200 IU/kg u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom tjelesne težine do 190 kg. Nema podataka iz ispitivanja za bolesnike tjelesne težine > 190 kg (vidjeti dio 5.1.).

Fragmin napunjene štrcaljke prilagođene su različitim tjelesnim težinama i njima se mogu liječiti bolesnici težine do 90 kg. Za bolesnike teške više od 90 kg treba koristiti kombinaciju štrcaljki kako bi se postigla ukupna doza koja je bolesniku potrebna.

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici u kritičnom stanju s teškim oštećenjem bubrega dobro podnosili tromboprofilaksu Fragminom u dozama do 5000 IU jednom na dan do najviše 10 dana. Kada se primjenjuju terapijske doze (10 000 IU ili veće) i kada liječenje traje dulje od 3 dana, moraju se pratiti razine anti-Xa (vidjeti dio 5.1.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dalteparina u djece nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. Farmakodinamička svojstva i 5.2. Farmakokinetička svojstva, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Praćenje razine anti-Xa u djece

Treba razmotriti praćenje najviših razina anti-Xa približno 4 sata nakon primjene doze u posebnim populacijama bolesnika koji primaju Fragmin, primjerice u djece. Tijekom terapije u kojoj se doze primjenjuju jednom na dan maksimalne razine anti-Xa u načelu trebaju biti između 0,5 IU/ml i 1,0 IU/ml, mjereno 4 sata nakon doze. U slučaju slabe ili varijabilne fiziološke funkcije bubrega, kakva je u novorođenčadi, treba pažljivo pratiti razine anti-Xa. Tijekom profilaktičke primjene razine anti-Xa u načelu trebaju biti između 0,2 IU/ml i 0,4 IU/ml.

Kao i kod svih inhibitora agregacije trombocita, primjena Fragmina povezuje se s rizikom od sustavnog krvarenja. Potreban je oprez kod primjene visokih doza Fragmina u novooperiranih bolesnika. Nakon početka liječenja bolesnika se mora pomno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi komplikacija povezanih s krvarenjem. To se može činiti redovitim fizikalnim pregledom bolesnika, pažnjivim praćenjem drenaže i redovitim određivanjem hemoglobina i razine anti-Xa.

Način primjene

Dalteparin se primjenjuje supkutanom injekcijom za sve indikacije osim za sprječavanje zgrušavanja u izvantjelesnom sustavu tijekom hemodijalize i hemofiltracije pri čemu se primjenjuje bilo intravenski ili kroz arterijsku liniju uređaja za dijalizu.

Fragmin se ne primjenjuje intramuskularno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na Fragmin ili druge niskomolekularne heparine i/ili obični heparin npr. postojeća ili suspektna trombocitopenija (tip II) izazvana imunološkom reakcijom na heparin.
- Akutni gastroduodenalni ulkus i cerebralno krvarenje ili drugo aktivno krvarenje.
- Teški poremećaj koagulacije.
- Septički endokarditis.
- Ozljede ili operacije u području središnjeg živčanog sustava, očiju ili ušiju.

- Spinalna punkcija i istodobno liječenje visokim dozama dalteparina (kao što su doze potrebne za liječenje akutne duboke venske tromboze, plućne embolije i nestabilne koronarne arterijske bolesti).
- Epiduralna anestezija tijekom porođaja apsolutno je kontraindicirana u žena koje se liječe visokim dozama antikoagulansa. U trudnica u posljednjem tromjesečju izmjereni poluvijek dalteparina iznosio je 4 do 5 sati.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oprez se preporučuje kod trombocitopenije i poremećaja funkcije trombocita, kod teške insuficijencije jetre ili bubrega, nekontrolirane hipertenzije te hipertenzivne ili dijabetičke retinopatije. Oprez je također potreban kod primjene visokih doza Fragmina (kao što su one potrebne za liječenje akutne duboke venske tromboze, plućne embolije i nestabilne koronarne arterijske bolesti) u novooperiranih bolesnika i drugih stanja s potencijalno povećanim rizikom od krvarenja.

Kada se provodi epiduralna ili spinalna anestezija ili spinalna punkcija, postoji rizik od nastanka epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji može dovesti do dugotrajne ili trajne paralize. Rizik za navedene događaje još je veći pri uporabi epiduralnih katetera ili konkomitantne primjene lijekova koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori trombocita ili drugi antikoagulansi. Čini se da je rizik povećan i kod traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Kad se antikoagulansi primjenjuju usporedno s epiduralnom ili spinalnom anestezijom, bolesnici se moraju često kontrolirati zbog mogućih znakova i simptoma neurološkog oštećenja.

Kod primjene za profilaksu tromboze, uvođenje ili uklanjanje epiduralnog ili spinalnog katetera treba uslijediti 10-12 sati nakon primjene doze dalteparina, dok kod primjene viših terapijskih doza dalteparina (npr. 100 – 120 IU/kg svakih 12 sati ili 200 IU/kg jednom na dan) taj interval mora biti najmanje 24 sata.

Potreban je izniman oprez ako liječnik nakon kliničke procjene odluči provoditi antikoagulantnu terapiju usporedno s epiduralnom ili spinalnom anestezijom, a bolesnici se moraju često kontrolirati zbog mogućih znakova i simptoma neurološkog oštećenja, kao što su bol u leđima, narušena senzorna ili motorička funkcija (obamrlost ili slabost donjih udova) i disfunkcija crijeva ili mjehura. Treba osposobiti medicinske sestre da mogu prepoznati te znakove i simptome. Bolesnike treba uputiti da se odmah jave sestri ili liječniku ako primijete neki od tih simptoma.

Posumnja li se na znakove i simptome epiduralnog ili spinalnog hematoma, akutna dijagnostika i liječenje možda će obuhvaćati dekompresiju kralješnice.

Nema odgovarajućih kliničkih ispitivanja koja bi ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene Fragmina u prevenciji tromboze zalistaka u bolesnika s ugrađenim umjetnim srčanim zaliscima. Doze Fragmina koje se primjenjuju u prevenciji nisu dovoljne za prevenciju tromboze zalistaka u tih bolesnika, stoga se u tim slučajevima primjena Fragmina ne može preporučiti.

Kod dugotrajne terapije nestabilne koronarne arterijske bolesti, kao npr. prije revaskularizacije, potrebno je razmotriti smanjenje doze kod smanjene funkcije bubrega (S-kreatinin > 150 $\mu\text{mol/l}$).

Nedostatno je kliničko iskustvo primjene Fragmina u liječenju plućne embolije s općim poremećajem cirkulacije, hipotenzijom i šokom.

Preporučuje se mjeriti broj trombocita prije početka liječenja Fragminom te redovito tijekom liječenja. Poseban oprez potreban je kod brzo razvijajućih trombocitopenija i teških trombocitopenija (<100 000/ μl) povezanih s pozitivnim ili nepoznatim rezultatom *in vitro* testa na antitrombocitna protutijela u prisutnosti Fragmina ili drugog niskomolekularnog heparina i/ili običnog heparina. Praćenje antikoagulacijskog učinka dalteparina općenito nije potrebno, ali se treba razmotriti u posebnih populacija bolesnika kao što su pedijatrijski bolesnici, bolesnici sa zatajivanjem bubrega, vrlo mršavi ili morbidno pretili bolesnici, trudnice ili bolesnici s povećanim rizikom od krvarenja ili ponovne tromboze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.6.).

Heparin može suprimirati sekreciju aldosterona u nadbubrežnoj žlijezdi, što može dovesti do hiperkalijemije, posebno u bolesnika s dijabetesom, kroničnim zatajivanjem bubrega, od ranije postojećom metaboličkom acidozom, povišenom razinom kalija u plazmi ili u onih koji uzimaju lijekove koji štede kalij. Čini se da se rizik od hiperkalijemije povećava s duljinom trajanja terapije, ali je ona obično reverzibilna. U bolesnika s rizikom od hiperkalijemije potrebno je odrediti razinu kalija u plazmi prije početka liječenja te redovito tijekom terapije, posebno ako liječenje traje dulje od 7 dana.

Fragmin ima samo umjereni učinak na produljenje vremena zgrušavanja (do formiranja ugruška), izraženo APTT-om. Povećanja doze u svrhu produljenja APTT-a mogu, stoga, nositi rizik od predoziranja i krvarenja. Za laboratorijsko praćenje učinka, preporučuje se funkcionalna anti-Xa metoda.

Bolesnici tijekom akutne hemodijalize imaju uži terapijski interval, zbog čega je potrebno praćenje anti-Xa vrijednosti.

Biološka aktivnost pojedinih niskomolekularnih heparina, nefrakcioniranih heparina i sintetskih polisaharida se razlikuje i jednostavna usporedba njihovih doza nije moguća. Stoga je bitno slijediti upute za uporabu i doziranje upravo onog lijeka koji se primjenjuje.

Fragmin se ne smije primjenjivati intramuskularno. Zbog povećanog rizika od nastanka hematoma, intramuskularnu injekciju drugih lijekova treba izbjegavati ako je doza Fragmina primijenjena unutar 24 sata veća od 5000 IU.

Ako bolesnik s nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću (nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca) dobije infarkt miokarda, liječenje tromboliticima se može smatrati neophodnim. To ne znači da se primjena Fragmina mora prekinuti, ali se povećava rizik od krvarenja.

Stariji bolesnici (osobito oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija povezanih s krvarenjem kod primjene lijeka u terapijskom rasponu doza. Preporučuje se pomno kliničko praćenje.

Pedijatrijska populacija

Ograničeno je kliničko iskustvo u liječenju djece. Ako se Fragmin primjenjuje u djece, moraju se pratiti razine anti-Xa.

Alergijske reakcije

Zaštita za iglu Fragmin napunjenih štrcaljki može sadržavati lateks (prirodnu gumu) koji može uzrokovati teške alergijske reakcije u pojedinaca preosjetljivih na lateks (prirodnu gumu).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena lijekova koji djeluju na hemostazu, kao što su inhibitori agregacije trombocita, trombolitički lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), antagonisti vitamina K i dekstran, mogu povećati antikoagulacijski učinak Fragmina.

Budući da NSAIL-i i acetilsalicilatna kiselina u analgetičkim/protuupalnim dozama smanjuju proizvodnju vazodilatacijskih prostaglandina, a time i bubrežni krvotok i izlučivanje putem bubrega, potreban je poseban oprez kada se dalteparin primjenjuje istodobno s NSAIL-ima ili visokim dozama acetilsalicilatne kiseline u bolesnika sa zatajivanjem bubrega.

Međutim, osim ako nije posebno kontraindicirano, bolesnici s nestabilnom koronarnom arterijskom bolesti (nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca) trebaju uzimati i male doze acetilsalicilne kiseline.

S obzirom da heparin ulazi u interakcije s intravenski primijenjenim nitroglicerinom, visokim dozama penicilina, sulfinpirazona, probenecida i etakrinske kiseline, citostaticima, kininom, antihistaminicima, digitalisom, tetraciklinima, pušenjem i askorbinskom kiselinom, ne može se isključiti interakcija dalteparina s navedenim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dalteparin ne prolazi kroz placentu. Opsežni podaci (više od 1000 izloženih trudnoća) ukazuju da dalteparin ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni toksični učinak. Fragmin se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Postoji više od 2000 objavljenih slučajeva (ispitivanja, prikazi slučajeva) o primjeni dalteparina tijekom trudnoće. U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, prijavljena je manja sklonost krvarenju i manji rizik od osteoporotskih prijeloma. Najveća prospektivna studija "Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (EthIG) obuhvatila je 810 trudnica i ispitala metode stratifikacije rizika specifične za trudnoću (nizak, visok, vrlo visok rizik za vensku tromboemboliju) uz primjenu dnevnih doza dalteparina između 50 i 150 IU/kg tjelesne težine (do najviše 200 IU/kg tjelesne težine u pojedinačnim slučajevima). Međutim, postoji samo malen broj randomiziranih i kontroliranih ispitivanja primjene niskomolekularnih heparina tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogenost ili fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

Epiduralna anestezija tijekom porođaja apsolutno je kontraindicirana u žena koje se liječe visokim dozama antikoagulansa (vidjeti dio 4.3.). Potreban je oprez u liječenju bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kakve su žene u perinatalnom razdoblju (vidjeti dio 4.4.). U trudnica u posljednjem tromjesečju izmjereni poluvijek dalteparina iznosio je 4 do 5 sati.

Prijavljeni su incidenti pri liječenju trudnica s ugrađenim umjetnim srčanim zaliskom koje su primale pune doze niskomolekularnih antikoagulansa poput heparina. Fragmin nije dovoljno ispitan u trudnica s ugrađenim umjetnim srčanim zaliscima.

Dojenje

Dalteparinnatrij se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Dosadašnjim je ispitivanjima utvrđeno da razine anti-Xa u majčinom mlijeku iznose 2 do 8% razina u plazmi (15 žena, 3. do 5. dana laktacije, 2 do 3 sata nakon supkutane primjene dalteparina). Nije vjerojatan antikoagulacijski učinak na dojenče.

Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Fragminom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Na temelju postojećih kliničkih podataka nema dokaza o utjecaju dalteparinnatrija na plodnost. U istraživanjima na životinjama nisu zapaženi učinci na plodnost, začće, perinatalni i postnatalni razvoj.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fragmin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave je prijavilo približno 3% bolesnika koji su lijek primali profilaktički.

Prijavljene nuspojave koje su moguće povezane s primjenom dalteparinnatrija popisane su u sljedećoj tablici prema organskim sustavima i učestalosti definiranoj kao *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i < 1000), *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	blaga trombocitopenija (tip I) koja je obično reverzibilna tijekom liječenja
	nepoznato	imunološki posredovana heparinom izazvana trombocitopenija (tip II, udružena s komplikacijama tromboze ili bez njih)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost
	nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato	intrakranijalno krvarenje, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom
Krvožilni poremećaji	često	krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	nepoznato	retroperitonealno krvarenje, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom
Poremećaji jetre i žuči	često	prolazni porast vrijednosti transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	nekroza, prolazna alopecija
	nepoznato	osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	supkutani hematomi na mjestu injekcije bol na mjestu injekcije
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	nepoznato	spinalni ili epiduralni hematomi

Rizik od krvarenja ovisi o dozi. Krvarenja su većinom blaga. Prijavljena su jaka krvarenja, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom.

Heparinski preparati mogu uzrokovati hipoaldosteronizam, što može rezultirati povećanim razinama kalija u plazmi. U rijetkim slučajevima može se razviti klinički značajna hiperkalijemija, naročito u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega i šećernom bolešću (vidjeti dio 4.4.).

Dugotrajna primjena heparina povezana je s rizikom od osteoporoze. Iako to nije opaženo kod primjene dalteparina, rizik od osteoporoze se ne može isključiti.

Pedijatrijska populacija

Pretpostavlja se da su učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece isti kao u odraslih. Nije utvrđena sigurnost dugoročne primjene dalteparina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za

lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Antikoagulacijski učinak uzrokovan primjenom dalteparinnatrija može se inhibirati davanjem protamina; 1 mg protamina neutralizira produljenje vremena zgrušavanja induciranog sa 100 anti-Xa jedinica Fragmina, dok se anti-Xa aktivnost neutralizira do približno 25 - 50%. Protamin sam po sebi posjeduje inhibirajući učinak na primarnu hemostazu zbog čega se koristi samo u hitnim stanjima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antikoagulansi, ATK oznaka: B01AB04

Fragmin je tvar s antitrombotičkim učinkom koji sadrži dalteparinnatrij. Dalteparinnatrij je natrijeva sol niskomolekularnog heparina, koja se proizvodi kontroliranom depolimerizacijom heparina. Dalteparinnatrij sadrži jako kisele sulfatne polisaharidne lance prosječne molekulske težine od 6000 daltona (između 5600 i 6400 daltona). Dalteparinnatrij je ekstrahiran iz svinjske mukoze. Antitrombotički učinak dalteparinnatrija posljedica je njegove sposobnosti da potencira inhibiciju faktora Xa i trombina. Dalteparinnatrij ima relativno veću sposobnost potenciranja inhibicije faktora Xa nego produljenja vremena zgrušavanja u plazmi (APTT). Dalteparinnatrij ima relativno malen učinak na funkciju i adheziju trombocita u usporedbi s heparinom i stoga slabo utječe na primarnu hemostazu.

Fragmin se uspoređivao s placebom kao dodatkom na standardno liječenje u bolesnika s nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću. Bez utjecaja na smrtnost, incidencija infarkta miokarda je smanjena tijekom prvih 6 dana liječenja sa 4,3% na 1,4% (95% CI - 4,7% - 1,3%). Nakon 40 dana ova razlika više nije bila značajna. Potreba za infuzijom nitroglicerina i revaskularizacijom je također smanjena tijekom prvih šest dana liječenja, ali je ova razlika ostala značajnom tijekom 40 dana.

Provedene su dva nordijska ispitivanja s ukupno 496 bolesnika s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti produljene trombopofilakse nakon elektivne operacije kuka. Primjenjivao se Fragmin 5000 IU, supkutano, jednom na dan do 35 dana postoperativno, što se uspoređivalo s placebom. U oba ispitivanja Fragmin je značajno smanjio učestalost flebografski utvrđene venske tromboze te je pokazao tendenciju smanjenja učestalosti proksimalne tromboze. Pouzdan učinak na učestalost plućne embolije nije prepoznat. Liječenje je bilo moguće provesti bez ozbiljnih komplikacija u smislu krvarenja.

U ispitivanju s 1501 randomiziranim bolesnikom podvrgnutim elektivnoj operaciji ugradnje umjetnog kuka, profilaksa dalteparinom započeta je preoperativno (2500 IU unutar 2 sata prije početka operacije) i bila je uspoređena s režimom u kojem je primjena Fragmina započela postoperativno i s primjenom varfarina. Kod preoperativnog liječenja incidencija venografski ili klinički utvrđene venske tromboembolijske bolesti je bila 10,9% u usporedbi s 13,1% kod postoperativnog početka primjene (razlika 2,2%, 95% CI - 0,3%; 7,1%). Ovo se može usporediti s učestalošću venske tromboembolijske bolesti u skupini liječenoj varfarinom, koja je iznosila 24%.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (FRISC II), prikazana je vrijedno rano provedene angiografije i revaskularizacije u bolesnika s nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću. U skupini bolesnika koji nisu imali ranu angiografiju/revaskularizaciju, ali koji su zadovoljavali uvjete za revaskularizaciju, kontinuirano liječenje Fragminom (u dozi od 5000 – 7500 IU x 2) smanjilo je broj smrtnih ishoda/infarkta miokarda sa 8,3% u placebo skupini na 3,6% u skupini bolesnika liječenih Fragminom nakon 40 dana dvostruko slijepog liječenja. Podaci nakon revaskularizacije nisu bili

uključeni u analizu. Svi bolesnici su inicijalno liječeni Fragminom u dozi od 120 IU/ kg dva puta na dan tijekom 5 - 7 dana. Primijećena je veća učestalost krvarenja u skupini liječenoj Fragminom.

U retrospektivnom ispitivanju analizirano je 135 bolesnika podvrgnutih barijatrijskoj operaciji koji su primali tromboprofilaksu Fragminom u dozi od 7500 IU na dan. Tjelesna težina bolesnika iznosila je $148,8 \pm 31,2$ kg, a $BMI \geq 40$. Razina anti-Xa bila je unutar ciljnog raspona (0,2-0,5 IU/ml) u 81 bolesnika (60%), niža od 0,2 IU/ml u 48 (30%) bolesnika, a viša od 0,5 IU/ml u njih 13 (10%). Postojao je značajan inverzan odnos između razine anti-Xa i tjelesne težine. Zabilježene su tri epizode krvarenja.

U prospektivnom ispitivanju s 37 pretilih bolesnika s venskom tromboembolijom i normalnom bubrežnom funkcijom liječenih Fragminom u dozi od 200 IU/kg (na temelju stvarne tjelesne težine) mjerene su najniže razine anti-Xa 3. i 5. dana liječenja te vršne razine 3. dana liječenja. Najteži je bolesnik imao 190 kg i BMI 58.

Bolesnici su podijeljeni u tri težinske skupine: (A) unutar 20% od idealne tjelesne težine, (B) 20-40% iznad idealne tjelesne težine i (C) više od 40% iznad idealne tjelesne težine.

Niti u jednom mjerenju nisu zabilježene značajne razlike između različitih skupina u razinama anti-Xa. Niti u jednog bolesnika tijekom ispitivanja nije došlo do tromboembolijskog događaja niti do krvarenja.

U multicentričnom, prospektivnom kohortnom ispitivanju (DIRECT) 138 bolesnika u kritičnom stanju s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina $18,9 \pm 6,5$ ml/min) liječeno je Fragminom u dozi od 5000 IU jednom na dan radi tromboprofilakse. Medijan trajanja liječenja bio je 7 dana. Najniže razine anti-Xa mjerene su dvaput tjedno, 20 sati nakon prethodne supkutane injekcije. Vršne razine anti-Xa izmjerene tijekom ispitivanja bile su konzistentne s profilaktičkim razinama anti-Xa zabilježenima u drugih hospitaliziranih internističkih i kirurških bolesnika od 0,20 –0,40 IU/ml.

U prospektivno ispitivanje (ETHIG) uključeno je 810 trudnica koje su liječene Fragminom sukladno procijenjenom riziku od venske tromboembolije. Žene s niskim rizikom primale su 50–100 IU/kg tijekom 14 dana po porodu. Žene s visokim i vrlo visokim rizikom liječene su u trenutku uključivanja u ispitivanje, prije poroda, te do 6 tjedana nakon poroda, dozama od 50–100 IU/kg odnosno 100–200 IU/ kg, ovisno o razini rizika. U skupini s niskim rizikom nije bilo simptomatskih venskih tromboembolijskih događaja, dok su u skupini s visokim rizikom zabilježena 3 (2 prije i 1 poslije poroda), a u skupini s vrlo visokim rizikom 2 događaja (oba poslije poroda). Zabilježena su 24 slučaja teškog, ali ne i smrtonosnog krvarenja, od kojih se za 9 smatralo da su povezani s dostupnim razinama anti-Xa.

U prospektivnom multicentričnom ispitivanju (PROTECT), tromboprofilaktički utjecaj dalteparina 5000 IU primijenjenog jednom dnevno uspoređen je s nefrakcioniranim heparinom (UFH) 5000 IU primijenjenim dva puta dnevno u 3746 kritično oboljelih bolesnika (76%) i kirurških bolesnika koji su bili zaprimljeni u jedinicu intenzivnog liječenja tijekom najmanje 3 dana. Otprilike je 90% bolesnika zahtijevalo mehaničku ventilaciju. Srednje vrijeme izlaganja ispitivanom lijeku bilo je 7 dana u obje skupine (interkvartilni raspon od 4 do 12). Nije bilo značajnih razlika u dubokoj venskoj trombozi proksimalnog dijela noge (primarni ishod) između ovih dviju skupina. Značajno smanjenje rizika (24 od 1873 bolesnika u odnosu na 43 od 1873 bolesnika) uočeno je kod plućne embolije (sekundarni ishod). Nije bilo značajnih razlika između spomenutih dviju skupina u stopi velikih krvarenja ili smrtnih ishoda u bolnici.

Ispitivanje Parrot (A6301091): Otvoreno ispitivanje faze IIIb na odraslim osobama u dobi od 18 do 85 godina kako bi se optimiziralo liječenje za sprječavanje zgrušavanja unutar izvantjelesnog sustava tijekom postupaka hemodijalize za ispitanike s kroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Tablica 2: Demografski podaci i ustroj ispitivanja

Dijagnoza	Doziranje, put i trajanje primjene dalteparina	Ispitanici u ispitivanju
Ispitanici sa završnim stadijem zatajenja bubrega koji trebaju 3 ili 4 postupka hemodijalize (u trajanju od 4 ili manje sati) po tjednu, bez ikakvih drugih poznatih rizika od krvarenja.	Jednokratna doza bolus injekcije od 5 000 IU primijenjena kroz arterijsku liniju uređaja za dijalizu na početku postupka. Navedena doza se može prilagoditi povećanjem/smanjenjem od 500 IU ili 1 000 IU, prema procjeni ispitivača. Kriteriji za prilagodbe doze bili su: pojava zgrušavanja 3. ili 4. stupnja, manje krvarenje tijekom hemodijalize ili između postupaka hemodijalize, vrijeme kompresije produljenog pristupa (> 10 minuta) ili drugi klinički događaji. Trajanje ispitivanja za najviše 20 postupaka hemodijalize.	152 ispitanika je bilo uključeno u ispitivanje i liječeno Spol: 106 muškaraca, 46 žena

Srednji udio uspješnih postupaka hemodijalize (definiran kao postupak hemodijalize koji je dovršen prema planu, bez potrebe za prijevremenim prekidom zbog zgrušavanja u krugu hemodijalize) iznosio je 99,9 % (2 774 od 2 776 procjenjivih postupaka hemodijalize; 50 postupaka hemodijalize bilo je isključeno iz analize jer se učinak dalteparinnatrija nije mogao procijeniti) s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti od 99,7 % do 100,0 %. Nijedan postupak hemodijalize nije bio prijevremeno prekinut zbog događaja krvarenja koji ugrožavaju sigurnost primjene.

Kod ispitanika kod kojih je proveden barem jedan postupak hemodijalize, doza dalteparina je bila prilagođena za 79 (52,3 %) ispitanika te je 72 (47,7 %) ispitanika primilo standardnu fiksnu dozu od 5 000 IU po postupku hemodijalize kod svih postupaka hemodijalize.

Nije bilo dokaza bioakumulacije razina anti-Xa u serumu. Samo kod 2 ispitanika je vrijednost zabilježena prije postupka hemodijalize bila iznad praga od < 0,4 IU/ml kod 10. postupka hemodijalize, ali se ta vrijednost vratila kod 20. postupka hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni su podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene dalteparina u pedijatrijskih bolesnika. Ako se dalteparin koristi u toj populaciji, moraju se pratiti razine anti-Xa.

U najvećem prospektivnom ispitivanju ispitivala se djelotvornost, sigurnost i odnos između doze dalteparina i anti-Xa aktivnosti u plazmi kada se lijek primjenjivao profilaktički i za liječenje arterijske i venske tromboze u 48 pedijatrijskih bolesnika (Nohe et al 1999).

Demografski podaci i dizajn ispitivanja Nohe i sur. (1999)

Dizajn	Bolesnici	Dijagnoza	Indikacija, doza Fragmina, ciljna razina anti-Xa, trajanje		
Otvoreno ispitivanje u jednom centru (n = 48)	<u>Dob:</u> 31 tjedan (prerano rođeni) do 18 godina <u>Spol:</u> 32 dječaka, 16 djevojčica	Arterijska ili venska tromboza; PVOD*; PPH**	<u>Profilaksa:</u> (n=10) 95 ± 52 anti-Xa IU/kg s.c. na dan; 0,2-0,4 IU/ml 3-6 mjeseci	<u>Primarna terapija:</u> (n=25) 129 ± 43 anti-Xa IU/kg s.c. na dan; 0,4-1,0 IU/ml 3-6 mjeseci	<u>Sekundarna terapija:</u> (n=13) 129 ± 43 anti-Xa IU/kg s.c. na dan; 0,4-1,0 IU/ml 3-6 mjeseci

* PVOD = Pulmonary Venal Occlusive Disease

** PPH = Primary Pulmonary Hypertension

U ovom ispitivanju nije nastupio niti jedan tromboembolijski događaj u 10 bolesnika koji su dalteparin primali za profilaksu tromboze. Među bolesnicima koji su dalteparin primali kao primarnu antikoagulantnu terapiju za liječenje arterijske ili venske tromboze, potpuna rekanalizacija uočena je u njih 7/23 (30%), djelomična rekanalizacija u 7/23 (30%), dok u 9/23 (40%) nije došlo do rekanalizacije. U osam bolesnika koji su primali dalteparin kao sekundarnu antitrombotsku terapiju nakon uspješne trombolize rekanalizacija je bila očuvana ili poboljšana, dok u pet bolesnika koji su primali dalteparin kao sekundarnu antitrombotsku terapiju nakon neuspješne trombolize nije opažena rekanalizacija. Manje krvarenje, prijavljeno u 2/48 djece (4%), prestalo je nakon smanjivanja doze. U tih se bolesnika broj trombocita kretao između 37 000/ μ l i 547 000/ μ l. Autori su broj trombocita manji od normale (150 000/ μ l) povezali s imunosupresivnim liječenjem. Niti u jednog bolesnika početni broj trombocita nije pao za > 50%, što bi bio znak heparinom izazvane trombocitopenije tipa 2 (HIT2). I u profilaktičkoj i u terapijskim skupinama doze dalteparina (anti-Xa IU/kg) potrebne za postizanje ciljne aktivnosti anti-Xa (IU/ml) bile su obrnuto proporcionalne dobi ($r_2 = 0,64$, $p=0,017$; $r_2 = 0,13$, $p=0,013$). Čini se da predvidljivost antikoagulantnog učinka doza prilagođenih prema tjelesnoj težini opada u djece u usporedbi s odraslima, što je vjerojatno posljedica modificiranog vezanja u plazmi (vidjeti dio 5.2. Farmakokinetička svojstva).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Poluvijek anti-Xa iznosi 2 sata nakon intravenske, a 3 – 4 sata nakon supkutane injekcije i nije ovisno o dozi unutar terapijskog raspona. Poluvijek je produljen u uremičnih bolesnika, što upućuje na to da se dalteparinnatrij pretežno eliminira putem bubrega. Bioraspoloživost je oko 90% nakon supkutane injekcije.

Pedijatrijska populacija

Dojenčad mlađa od 2-3 mjeseca ili tjelesne težine < 5 kg imaju potrebu za većom dozom niskomolekularnog heparina po kilogramu, što je vjerojatno posljedica većeg volumena raspodjele. Drugo objašnjenje za potrebnu veću dozu niskomolekularnog heparina na tjelesnu težinu mogu biti promjene u farmakokinetici heparina i/ili slabije izražena antikoagulantna aktivnost heparina u djece zbog snižene koncentracije antitrombina u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost dalteparinnatrija je značajno manja od heparina. Jedini značajniji nalaz, koji se kontinuirano ponavljao tijekom ispitivanja toksičnosti nakon supkutane primjene visokih doza, bila je pojava lokaliziranog krvarenja na mjestu injiciranja. Učinak je ovisan o dozi u smislu incidencije i težine i nije bio kumulativan.

Lokalne hemoragičke reakcije bile su ovisne o promjenama antikoagulacijskog učinka, koji je ovisan o primijenjenim dozama, što je izmjereno pomoću APTT-a i aktivnosti anti-Xa.

Utvrđeno je da dalteparinnatrij nije imao veći utjecaj na pojavu osteopenije u usporedbi s heparinom, dok je u ekvivalentnim dozama njihov učinak bio usporediv. Neovisno o načinu primjene, dozi ili trajanju liječenja, nije zabilježen toksičan učinak na organe. Nisu zabilježeni mutageni učinci. Također nisu primijećena teratogena niti embriotoksična djelovanja, kao ni učinci na plodnost, začeće te perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Fragmin 10 000 IU / 1 ml otopina za injekciju:
voda za injekcije
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Fragmin 2500 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
voda za injekcije
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Fragmin 5000 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 7500 IU / 0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 10 000 IU / 0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 12 500 IU / 0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 15 000 IU / 0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti je 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Pripremljena otopina za infuziju treba se upotrijebiti unutar 12 sati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Fragmin 2500 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 5000 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 7500 IU / 0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

- Jednokratna staklena napunjena štrcaljka (10 napunjenih štrcaljki). Otopina za injekciju dostupna je u napunjenoj štrcaljki s jednom dozom (staklo tipa I) sa zaštitom za iglu (guma), čepom klipa (klorobutilna guma), potisnikom klipa (polipropilen) i klopkom za iglu za sigurnu primjenu. Zaštita za iglu može sadržavati lateks (vidjeti dio 4.4).

Fragmin 10 000 IU / 0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 12 500 IU / 0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki,
Fragmin 15 000 IU / 0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

- Jednokratna staklena napunjena štrcaljka (5 napunjenih štrcaljki). Otopina za injekciju dostupna je u napunjenoj štrcaljki s jednom dozom (staklo tipa I) sa zaštitom za iglu (guma), čepom klipa (klorobutilna guma), potisnikom klipa (polistiren) i klopkom za iglu za sigurnu primjenu. Zaštita za iglu može sadržavati lateks (vidjeti dio 4.4).

Fragmin 10 000 IU / 1 ml otopina za injekciju:

- Staklena ampula (10 ampula).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

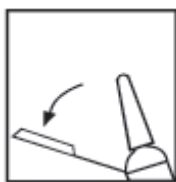
Fragmin otopina za injekciju je kompatibilna s izotoničnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) ili izotoničnom otopinom glukoze (50 mg/ml) u obliku infuzije u staklenoj bočici ili plastičnom spremniku.

Kompatibilnosti s drugim lijekovima nije poznata.

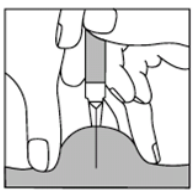
Upute za primjenu Fragmina iz napunjene štrcaljke

Injekcija Fragmina se ubrizgava pod kožu. Možete ga ubrizgati sami u trbuh ili u najdeblji dio gornjeg dijela stražnjice. Ne smije se primijeniti u mišić. Liječnik ili medicinska sestra objasnit će gdje je najbolje ubrizgati lijek. Treba mijenjati mjesta primjene injekcije kako ne bi došlo do osjetljivosti na mjestu injekcije.

1. Prije primjene injekcije, operite i osušite ruke te navucite rukavice, osobito ako injekciju dajete drugoj osobi. Očistite mjesto primjene dezinfekcijskim sredstvom ili sapunom i vodom. Obrišite ga čistim ručnikom. Na trbuhu sloj masnog tkiva može biti tako tanak da ćete morati odignuti nabor kože kako biste si mogli dati injekciju. Nije potrebno jako stisnuti kožu, već održavati podjednak stisak tijekom čitavog ubrizgavanja. Ako injekciju primjenjujete u stražnjicu, sloj masnog tkiva je dovoljno debeo tako da nije potrebno odignuti nabor kože.
2. Skinite cijelu zaštitnu naljepnicu s pakiranja štrcaljke. Okrenite pakiranje i uzmite štrcaljku u ruku ali nemojte pritiskati klip.
3. Štrcaljku ne smijete držati za klip dok skidate zatvarač igle. Jednom rukom čvrsto primite tijelo štrcaljke, a drugom primite dodatnu zaštitu za iglu i savijte ju prema dolje. Skinite sivi gumeni pokrov igle povlačeći ravno, bez izvijanja. Ne dirajte iglu te ne pritišćite klip štrcaljke. U štrcaljki se nalazi mali mjehurić zraka, ali ga ne morate uklanjati. Veći njegov dio će ostati na vrhu štrcaljke, a mala količina zraka koja može ući u masno tkivo je bezopasna.



4. Odignite nabor kože na trbuhu i držite ga između palca i kažiprsta jedne ruke, drugom rukom držeći tijelo štrcaljke. To će biti Vaše mjesto primjene.
5. Štrcaljku držite okomito (vertikalno, kako je prikazano na slici) na mjesto primjene, a ne pod kutem. Ubodite iglu u kožu onoliko duboko koliko ide.



6. Pritiskom na klip štrcaljke polagano ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke. Tijekom čitavog postupka injiciranja nabor kože držite odignutim, a potom otpustite stisak i izvadite iglu. Ako se na mjestu primjene pojavi krv ili kapljica tekućine, lagano pritisnite komadićem vate ili gaze. Ne trljajte kožu na mjestu injiciranja, jer mogu nastati modrice.

7. Dodatnu zaštitu za iglu stavite na tvrdi podlogu i umetnite iglu cijelom duljinom. Tijelo štrcaljke savijte pod kutem od 45 stupnjeva u odnosu na ravnu površinu. Na taj način igla ostaje zaključana i ne može se ponovno primijeniti.



Odložite štrcaljku u priloženi spremnik. Spremnik držite izvan dohvata drugih osoba.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fragmin 2500 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-485032160
Fragmin 5000 IU / 0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-395709650
Fragmin 7500 IU / 0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-875155534
Fragmin 10 000 IU / 0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-487948799
Fragmin 12 500 IU / 0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-301773112
Fragmin 15 000 IU / 0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-109005464
Fragmin 10 000 IU / 1 ml otopina za injekciju: HR-H-213072091

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. studenog 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak 2022.