

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fragmin 2.500 i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 5.000 i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 7.500 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 10.000 i.e./ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 10.000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 12.500 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 15.000 i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje  
Fragmin 18.000 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina je natrijev dalteparinat.

Vsebnost učinkovine: Oblike in jakosti:	1 ml raztopine vsebuje	Vsebina celotnega pakiranja
1. Fragmin 2.500 i.e. (anti-Xa)/0,2 ml napolnjena injekcijska brizga	12.500 i.e. (anti-Xa)	2.500 i.e. (anti-Xa)
2. Fragmin 5.000 i.e. (anti-Xa)/0,2 ml napolnjena injekcijska brizga	25.000 i.e. (anti-Xa)	5.000 i.e. (anti-Xa)
3. Fragmin 7.500 i.e. (anti-Xa)/0,3 ml napolnjena injekcijska brizga	25.000 i.e. (anti-Xa)	7.500 i.e. (anti-Xa)
4. Fragmin 10.000 i.e. (anti-Xa)/ml ampula	10.000 i.e. (anti-Xa)	10.000 i.e. (anti-Xa)
5. Fragmin 10.000 i.e. (anti-Xa)/0,4 ml napolnjena injekcijska brizga	25.000 i.e. (anti-Xa)	10.000 i.e. (anti-Xa)
6. Fragmin 12.500 i.e. (anti-Xa)/0,5 ml napolnjena injekcijska brizga	25.000 i.e. (anti-Xa)	12.500 i.e. (anti-Xa)
7. Fragmin 15.000 i.e. (anti-Xa)/0,6 ml napolnjena injekcijska brizga	25.000 i.e. (anti-Xa)	15.000 i.e. (anti-Xa)
8. Fragmin 18.000 i.e. (anti-Xa)/0,72 ml napolnjena injekcijska brizga	25.000 i.e. (anti-Xa)	18.000 i.e. (anti-Xa)

Jakost zdravila je podana v mednarodnih enotah anti-Xa (i.e.) v skladu s Prvim mednarodnim standardom za nizkomolekularne heparine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra in brezbarvna sterilna raztopina

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

- Zdravljenje akutne globoke venske tromboze in pljučne embolije,
- nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju),
- podaljšano zdravljenje simptomatske venske trombembolije [VTE] (proksimalna globoka venska tromboza in/ali pljučna embolija) in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom,
- preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco,
- preprečevanje venskih trombembolij ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavitev endoproteze kolka,
- tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### **Preprečevanje koagulacije med hemodializo ali hemofiltracijo**

##### Bolniki brez povečanega tveganja za krvavitve

Hemodializa in hemofiltracija (do 4 ure): odmerjanje kot je opisano v nadaljevanju ali ena intravenska bolusna injekcija s 5.000 i.e.

Hemodializa in hemofiltracija (več kot 4 ure): intravenska bolusna injekcija s 30-40 i.e./kg telesne mase, potem pa intravenska infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase na uro. Antikoagulacijski učinek moramo meriti s testom za anti-Xa. Koncentracija zdravila v plazmi naj bo med 0,5 in 1,0 i.e. anti-Xa/ml.

##### Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve

Intravenska bolusna injekcija s 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa intravenska infuzija s 4-5 i.e. /kg telesne mase na uro. V tem primeru naj bo koncentracija zdravila v plazmi med 0,2 in 0,4 i.e. anti-Xa/ml.

#### **Preprečevanje venskih trombembolij ob kirurških posegih**

##### Preprečevanje venskih trombembolij ob kirurških posegih z zmernim tveganjem za trombozo (posegi v splošni kirurgiji)

Na dan posega, 1-2 uri pred operacijo\*, 2.500 i.e. s.c., potem pa 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno je to 5 do 7 dni ali dlje.

Bolnike z malignimi boleznimi in/ali drugimi dejavniki tveganja, ki bi lahko povečali nevarnost tromboze, pa lahko zdravimo tudi s spodaj navedenimi večjimi odmerki.

##### Preprečevanje venskih trombembolij ob kirurških posegih z dejavniki povečanega tveganja za trombozo

5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer. Zdravljenje nadaljujemo, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, kar običajno traja 5 do 7 dni ali dlje.

Bolniku lahko damo tudi 2.500 i.e. subkutano 1 do 2 uri pred posegom\* in 2.500 i.e. 8 do 12 ur kasneje. Potem mu vsako jutro damo 5.000 i.e.

##### Načrtovane operacije kolka

Zdravilo uporabimo po enem od spodnjih razporedov odmerjanja. Zdravljenje nadaljujemo, dokler ni bolnik popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji.

čas prvega odmerka dalteparina	odmerek subkutanega dalteparina			pooperacijsko obdobje
	10-14 ur pred operacijo	1-2 uri pred operacijo*	4-8 ur po operaciji <sup>1</sup>	
začetek po operaciji	---	---	2.500 i.e. <sup>2</sup>	5.000 i.e. na dan
začetek pred operacijo – na dan operacije	---	2.500 i.e.	2.500 i.e. <sup>2</sup>	5.000 i.e. na dan
začetek pred operacijo – noč pred operacijo <sup>3</sup>	5.000 i.e.	---	5.000 i.e.	5.000 i.e. na dan

<sup>1</sup> Ali kasneje, če še ni bila dosežena hemostaza.

<sup>2</sup> Med tem odmerkom in odmerkom na prvi dan pooperacijskega obdobja mora miniti vsaj 6 ur. Če je potrebno, prilagodimo čas odmerka na prvi dan pooperacijskega obdobja.

<sup>3</sup> Med odmerkoma mora miniti vsaj 24 ur.

Pri izbiri razporeda odmerjanja je treba primerjati tveganje za trombozo in tveganje za krvavitve. Začetek pred operacijo lahko v primerjavi z začetkom po operaciji zmanjša tveganje za trombozo, vendar lahko zveča tveganje za krvavitve.

\* Pri uporabi epiduralne ali spinalne/subarahnoidne anestezije se zdravila Fragmin ne sme dati 1 do 2 uri pred operacijo, ampak mora v teh primerih med zadnjim odmerkom zdravila Fragmin in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom zdravila Fragmin in odstranitvijo epiduralnega katetra.

### **Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije**

Zdravilo Fragmin se daje s subkutano injekcijo, in sicer enkrat ali dvakrat na dan.

#### Odmerjanje enkrat na dan:

Odmerek je 200 i.e. (anti-Xa)/kg telesne mase s.c., enkrat na dan. Spremljanje antikoagulacijskega učinka ni potrebno. Enkratni dnevni odmerek ne sme presegati 18.000 i.e. (anti-Xa).

#### Odmerjanje dvakrat na dan:

Odmerek 100 i.e. (anti-Xa)/kg telesne mase s.c., dvakrat na dan se uporablja pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve. Spremljanje antikoagulacijskega učinka na splošno ni potrebno, vendar ga lahko izvajamo pri bolnikih z zvečanim tveganjem za krvavitve zaradi retromboze. Kri se odvzame 3 do 4 ure po subkutani injekciji, ko je običajno dosežena največja plazemska koncentracija zdravila. Priporočena plazemska koncentracija zdravila je med 0,5 in 1,0 i.e. (anti-Xa)/ml.

Bolnik lahko takoj prične tudi s sočasnim jemanjem peroralnih antagonistov vitamina K. Zdravljenje z zdravilom Fragmin se lahko ukine, ko ravni protrombinskega kompleksa (faktor II, VII, IX in X) dosežejo terapevtsko območje. Vrednost protrombinskega časa izražamo v INR (International Normalized Ratio), ciljno območje pa je med 2,0 in 3,0. Običajno je potrebnih najmanj 5 dni zdravljenja z zdravilom Fragmin.

### **Nestabilna bolezen koronarnih arterij, npr. nestabilna angina pectoris ali miokardni infarkt brez zobca Q**

Bolniku dajemo subkutano 120 i.e./kg telesne mase dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. na vsakih 12 ur. Zdravljenje naj traja najmanj 6 dni.

Če zdravnik meni, da je to potrebno, se lahko zdravljenje nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e. dvakrat na dan (ženske < 80 kg in moški < 70 kg) ali 7.500 i.e. dvakrat na dan (ženske ≥ 80 kg in moški ≥ 70 kg). Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljše od 45 dni.

Priporočamo sočasno zdravljenje z acetilsalicilno kislino.

### **Tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj**

Bolniku dajemo subkutano 5.000 i.e. enkrat na dan, na splošno traja zdravljenje od 12 do 14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. Spremljanje antikoagulacijskega učinka na splošno ni potrebno.

### **Zdravljenje simptomatske VTE in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom**

#### 1. mesec

Prvih 30 dni zdravljenja apliciramo 200 i.e. dalteparina/kg celotne telesne mase subkutano enkrat na dan. Celotni dnevni odmerek ne sme preseči 18.000 i.e. na dan.

#### 2. do 6. mesec

Dalteparin je treba aplicirati v odmerku približno 150 i.e./kg subkutano enkrat na dan; uporabljati je treba brizge s stalnim odmerkom in upoštevati spodnjo tabelo.

<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek dalteparina (i. e.)</b>
≤ 56	7.500 i.e.
od 57 do 68	10.000 i.e.
od 69 do 82	12.500 i.e.
od 83 do 98	15.000 i.e.
≥ 99	18.000 i.e.

Uporabo zdravila Fragmin za to indikacijo so preverjali le za zdravljenje v trajanju 6 mesecev.

Po 6 mesecih se lahko zdravljenje nadaljuje le po presoji lečečega zdravnika in po trenutnih smernicah za zdravljenje te populacije bolnikov.

### **Prilagoditev odmerka**

#### S kemoterapijo povzročena trombocitopenija

V primeru trombocitopenije zaradi kemoterapije in pri številu trombocitov < 50.000/μl je treba uporabo dalteparina prekiniti, dokler se število trombocitov ne zveča nad 50.000/μl.

Če je število trombocitov med 50.000 in 100.000/μl, je treba odmerek dalteparina zmanjšati za 17 do 33 % začetnega odmerka, odvisno od bolnikove telesne mase. Ko se število trombocitov zveča na ≥ 100.000/μl, je treba dalteparin znova uvesti v polnem odmerku.

<b>telesna masa (kg)</b>	<b>predvideni odmerek dalteparina (i.e.)</b>	<b>zmanjšani odmerek dalteparina (i.e.)</b>	<b>povprečno zmanjšanje odmerka (%)</b>
≤ 56	7.500	5.000	33
od 57 do 68	10.000	7.500	25
od 69 do 82	12.500	10.000	20
od 83 do 98	15.000	12.500	17
≥ 99	18.000	15.000	17

Okrajšava: i.e. = mednarodna enota

### Odpoved ledvic

V primeru pomembne ledvične odpovedi (ta je opredeljena kot koncentracija kreatinina > 3-kratna ZMN [zgornja meja normalnega]) je treba odmerek dalteparina prilagoditi tako, da se vzdržuje terapevtska raven anti-Xa 1 i.e./ml (območje: 0,5–1,5 i.e./ml), merjeno 4–6 ur po injekciji dalteparina. Če je raven anti-Xa pod terapevtskim območjem ali nad njim, je treba odmerek dalteparina povečati oz. zmanjšati za eno formulacijo v brizgi ter merjenje ravni anti-Xa ponoviti po 3–4 novih odmerkih. Prilagoditev odmerka je treba ponavljati, dokler ni dosežena terapevtska raven anti-Xa.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega dalteparinata pri otrocih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Spremljanje ravni anti-Xa pri otrocih

O merjenju največjih koncentracij anti-Xa približno 4 ure po odmerku je treba razmisliti pri nekaterih posebnih skupinah bolnikov, ki prejemajo zdravilo Fragmin, kot so otroci. Za zdravljenje z odmerki enkrat na dan je treba največje koncentracije anti-Xa vzdrževati med 0,5 in 1,0 i.e./ml, merjeno 4 ure po prejetju odmerka. V primeru oslabiljene in spremenljive fiziološke funkcije ledvic, kakršna je pri novorojenčkih, je potrebno skrbno spremljanje ravni anti-Xa. Za profilaktično zdravljenje je treba koncentracije anti-Xa vzdrževati med 0,2 in 0,4 i.e./ml.

Kot pri vseh antitrombotikih obstaja pri uporabi zdravila Fragmin nevarnost sistemske krvavitve. Previdnost je potrebna pri uporabi velikih odmerkov zdravila Fragmin pri na novo operiranih bolnikih. Po uvedbi zdravljenja je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov v zvezi s krvavitvami. To se opravlja z rednimi telesnimi pregledi bolnikov, z natančnim spremljanjem kirurške drenaže in z občasnimi meritvami hemoglobina, ter z določanjem ravni anti-Xa.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, druge nizkomolekularne heparine in/ali heparin (npr. anamneza heparinsko imunske trombocitopenije (tipa II) ali sum nanjo) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutna gastroduodenalna razjeda in možganska krvavitev ali druge aktivne krvavitve,
- hude motnje strjevanja krvi,
- akutni ali subakutni septični endokarditis,
- poškodbe in operacije centralnega živčnega sistema, oči in ušes,
- epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani, če se dalteparin sočasno daje v velikih odmerkih (kot so odmerki, potrebni za zdravljenje akutne globoke venske tromboze, pljučne embolije in nestabilne bolezni koronarnih arterij).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih s trombocitopenijo in moteno funkcijo trombocitov, hudo okvaro jeter in ledvic, nenadzorovano hipertenzijo, hipertenzivno ali diabetično retinopatijo, je potrebna previdnost. Previdnost je prav tako potrebna pri zdravljenju z velikimi odmerki dalteparina (kot so potrebni za zdravljenje akutne venske tromboze, pljučne embolije in nestabilne bolezni koronarnih arterij) pri na novo operiranih bolnikih in pri drugih stanjih s sumom na povečano tveganje za krvavitve.

V primeru nevroaksialne anestezije (epiduralne/spinalne anestezije) ali spinalne punkcije se poveča tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematov. Posledica je lahko podaljšana ali trajna paraliza. Tveganje za ta zaplet naraste pri uporabi trajnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na strjevanje krvi, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – *Non-Steroidal Anti-*

*Inflammatory Drugs*), zaviralci agregacije trombocitov ali drugi antikoagulant. Tveganje je, kot kaže, večje tudi v primeru travmatske ali ponovne epiduralne ali spinalne punkcije. Pri bolnikih, pri katerih je antikoagulacijsko zdravljenje uporabljeno sočasno z epiduralno/spinalno anestezijo, je treba redno spremljati pojav simptomov, ki kažejo na nevrološke okvare.

Z vstavljanjem ali odstranjevanjem epiduralnega ali spinalnega katetra je treba počakati 10–12 ur po dajanju odmerkov dalteparina za tromboprofilakso, pri prejemnikih večjih terapevtskih odmerkov (na primer 100 i.e./kg - 120 i.e./kg vsakih 12 ur ali 200 i.e./kg enkrat na dan) pa je treba počakati vsaj 24 ur.

Če se zdravnik na podlagi klinične presoje odloči za uporabo antikoagulacijskega zdravljenja pri epiduralni ali spinalni anesteziji, to zahteva izjemno previdnost in redno spremljanje, da bi pri bolniku lahko zaznali znake in simptome nevroloških okvar, kot so bolečine v hrbtu, senzorne ali motorične motnje (otrplost in šibkost spodnjih okončin) in motnje v delovanju črevesja ali mehurja. Medicinsko osebje mora biti usposobljeno za prepoznavanje takšnih znakov in simptomov. Bolnike je treba opozoriti, da morajo nemudoma obvestiti medicinsko osebje ali zdravnika, če se pojavi karkoli od omenjenega.

Pri sumu na znake ali simptome epiduralnega ali spinalnega hematoma lahko urgentno diagnosticiranje in zdravljenje vključuje dekompresijo hrbtenjače.

Za oceno varne in učinkovite uporabe zdravila Fragmin pri preprečevanju tromboze na srčni zaklopki pri bolnikih s protetičnimi srčnimi zaklopkami niso bile opravljene ustrezne študije. Profilaktični odmerki zdravila Fragmin ne zadostujejo za preprečevanje tromboze na srčnih zaklopkah pri bolnikih s protetičnimi srčnimi zaklopkami. Uporaba zdravila Fragmin za ta namen ni priporočljiva.

Pri dolgotrajnem zdravljenju nestabilne bolezni koronarnih arterij, kot na primer pred revaskularizacijo, je treba v primeru zmanjšane delovanja ledvic (S-kreatinin > 150  $\mu\text{mol/l}$ ) razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Priporočamo določanje števila trombocitov pred uvedbo zdravljenja z dalteparinom in njihovo redno spremljanje med zdravljenjem.

Posebna previdnost je potrebna pri hitro nastajajoči trombocitopeniji in pri hudi trombocitopeniji (< 100.000/ $\mu\text{l}$ ), povezani s pozitivnim ali neznanim rezultatom testa *in vitro* na protitelesa proti trombocitom v prisotnosti dalteparina ali drugih nizkomolekularnih heparinov in/ali heparina.

Spremljanje antikoagulacijskega učinka dalteparina praviloma ni potrebno, vendar je o njem potrebno razmisliti pri posebnih populacijah bolnikov, kot so pediatrični bolniki, bolniki z ledvično odpovedjo, bolniki, ki so zelo suhi ali bolezensko debeli, pri nosečnicah ali pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve ali retrombozo.

Heparin lahko zavre adrenalno izločanje aldosterona, kar lahko vodi v hiperkaliemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic, predhodno metabolno acidozo, povečano plazemsko koncentracijo kalija ali v primeru jemanja zdravil, ki varčujejo s kalijem. Tveganje za pojav hiperkaliemije se najverjetneje povečuje s trajanjem zdravljenja, vendar je le-ta običajno reverzibilna. Plazemske koncentracije kalija je treba pri bolnikih s tveganjem meriti pred začetkom heparinskega zdravljenja in jih nato redno spremljati, še posebej, če se zdravljenje podaljša za približno 7 dni.

Čas, potreben za strjevanje krvi, ki ga merimo kot aktivirani protrombinski čas, se pri uporabi dalteparina le zmerno podaljša. Povečanje odmerka z namenom podaljšanja aktiviranega protrombinskega časa ima lahko za posledico preveliko odmerjanje in krvavitve. Za laboratorijsko spremljanje učinka zdravljenja uporabimo standardizirano metodo določanja anti-Xa.

Pri bolnikih na kronični hemodializi, ki se zdravijo z dalteparinom, je običajno potrebnih le nekaj prilagoditev odmerka, zato je treba testiranje koncentracije anti-Xa opraviti le nekajkrat. Bolniki na akutni hemodializi so lahko bolj nestabilni, zato je treba koncentracijo anti-Xa spremljati pogosteje.

Biološka aktivnost različnih nizkomolekularnih heparinov, nefrakcioniranega heparina ali sintetičnih polisaharidov ne more biti izražena v obliki testa, ki dopušča enostavno primerjavo odmerkov med različnimi zdravili. Zato je pomembno, da se upoštevajo navodila za uporabo posameznih zdravil.

Zdravila Fragmin ne smemo dajati intramuskularno. Zaradi tveganja nastanka hematoma se je potrebno izogibati intramuskularni aplikaciji tudi drugih zdravil, če 24-urni odmerek dalteparina presega 5.000 i.e.

V primeru, da pri bolniku z nestabilno boleznijo koronarnih arterij (npr. angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q) pride do miokardnega infarkta, bo morda potrebno trombolitično zdravljenje. Zaradi tega ni potrebno prekiniti zdravljenja z dalteparinom, se pa poveča nevarnost za pojav krvavitev.

#### Pediatrična populacija

Klinične izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. Če se dalteparin uporablja pri otrocih, je potrebno spremljati ravni anti-Xa.

#### Starejši bolniki

Starejši bolniki (še zlasti bolniki, stari 80 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami. Priporočeno je skrbno klinično spremljanje.

#### Alergijske reakcije

Zaščitni pokrovček za iglo napolnjene injekcijske brizge zdravila Fragmin lahko vsebuje lateks (naravna guma), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije pri posameznikih s preobčutljivostjo na lateks (naravna guma).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba zdravil z učinkom na hemostazo, kot so antitrombotiki, nesteroidna protivnetna zdravila, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, antagonisti vitamina K, trombolitiki in dekstran, lahko okrepi antikoagulacijski učinek dalteparina.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina v analgetičnih/protivnetnih odmerkih lahko zmanjšajo tvorbo vazodilatatornih prostaglandinov in s tem zmanjšajo tudi pretok krvi skozi ledvice in ledvično izločanje. Zato je pri bolnikih z ledvično okvaro potrebna posebna previdnost pri sočasni uporabi dalteparina z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali velikimi odmerki acetilsalicilne kisline.

Kljub navedenim interakcijam pa je treba bolnike z nestabilno boleznijo koronarnih arterij (npr. angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q) zdraviti z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline, razen če to ni izrecno kontraindicirano.

Ker se je pri heparinu izkazalo, da medsebojno deluje z intravenskim nitroglicerinom, velikimi odmerki penicilina, sulfpirazonom, probenecidom, etakrinsko kislino, citostatiki, kininom, antihistaminiki, digitalisom, tetraciklini, tobačnim dimom in askorbinsko kislino, ni mogoče izključiti interakcij pri dalteparinu.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Dalteparin ne prehaja skozi posteljico. Obsežna količina podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 primerov izpostavljenosti pri nosečnicah) ne kaže malformacij ali feto-/neonatalne toksičnosti. Zdravilo Fragmin se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Objavljenih je več kot 2.000 primerov (študij, serij primerov in kliničnih primerov) o uporabi dalteparina med nosečnostjo. V primerjavi z nefrakcioniranim heparinom so poročali o manjši nagnjenosti h krvavitvam in zmanjšanjem tveganju za osteoporotične zlome kosti. V največjo prospektivno študijo z naslovom »Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity« (Učinkovitost tromboprofilakse kot intervencijskega postopka med nosečnostjo) je bilo vključenih 810 nosečnic, raziskovali pa so za nosečnost značilno shemo razslojenosti tveganj (majhno, veliko in zelo veliko tveganje za vensko trombembolijo) z dnevnimi odmerki dalteparina med 50–150 i.e./kg telesne mase (v posameznih primerih do največ 200 i.e./kg telesne mase). Vendar je o uporabi nizkomolekularnih heparinov med nosečnostjo na voljo le omejeno število randomiziranih kontroliranih študij.

Pri poskusih na živalih niso odkrili nobenih fetotoksičnih ali teratogenih učinkov dalteparina (glejte poglavje 5.3).

Pri ženskah, zdravljenih z velikimi odmerki antikoagulantov, je epiduralna anestezija ob porodu absolutno kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri zdravljenju bolnikov s povečanim tveganjem za krvavitve, na primer pri ženskah v perinatalnem obdobju, se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri nosečnicah so v zadnjem tromesečju izmerili biološko razpolovno dobo dalteparina anti-Xa 4 do 5 ur.

Poročali so o neučinkovitosti zdravljenja pri nosečih ženskah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so jemale polne antikoagulantne odmerke nizkomolekularnega heparina. Uporaba zdravila Fragmin pri nosečih ženskah s protetičnimi srčnimi zaklopkami ni bila ustrezno raziskana.

### Dojenje

Majhne količine natrijevega dalteparinata prehajajo v materino mleko. Dosedanje študije so pokazale, da se 2-8 % plazemskih koncentracij faktorja anti-Xa pojavi v materinem mleku (15 žensk, 3. do 5. dan dojenja, 2-3 ure po subkutani aplikaciji dalteparina). Antikoagulacijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten.

Tveganja za dojenčke ni mogoče izključiti. Treba se je odločiti, ali nadaljevati/prekiniti dojenje ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje z zdravilom Fragmin, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Fragmin za žensko.

### Plodnost

Glede na trenutne klinične podatke ni dokazov, da bi natrijev dalteparinat vplival na plodnost. Pri preskušanju natrijevega dalteparinata na živalih niso opazili nobenih vplivov na plodnost, parjenje ali peri- in postnatalni razvoj.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Fragmin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

Približno 3 % bolnikov, ki so prejeli profilaktično zdravljenje, je poročalo o neželenih učinkih.

Neželeni učinki, ki so lahko povezani z natrijevim dalteparinatom, so navedeni v spodnji preglednici po pogostnosti na naslednji način: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).



<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	blaga trombocitopenija (tip I), ki je med zdravljenjem običajno reverzibilna	pogosti
	imunološko in heparinsko povzročena trombocitopenija (tipa II, s povezanimi trombotičnimi zapleti ali brez njih)	neznana
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	preobčutljivost	občasni
	anafilaktične reakcije	neznana
<b>Bolezni živčevja</b>	poročali so o intrakranialnih krvavitvah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom	neznana
<b>Žilne bolezni</b>	krvavitve	pogosti
<b>Bolezni prebavil</b>	poročali so o retroperitonealnih krvavitvah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom	neznana
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	prehodno povečanje vrednosti transaminaz	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	nekroza kože, prehodna alopecija	redki
	izpuščaj	neznana
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	podkožni hematoma na mestu injiciranja; bolečina na mestu injiciranja	pogosti
<b>Poškodbe in zapletitve ter zapleti pri posegih</b>	spinalni ali epiduralni hematoma	neznana

Tveganje za krvavitve je odvisno od odmerka. Večina krvavitev je blagih. Poročali so o hudih krvavitvah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Zdravila s heparinom lahko povzročijo hipoaldosteronizem, ki ima lahko za posledico zvečanje plazemske koncentracije kalija. Redko se lahko pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in diabetesom pojavi klinično pomembna hiperkaliemija (glejte poglavje 4.4).

Dolgotrajno zdravljenje s heparinom je bilo povezano s tveganjem za osteoporozo. Čeprav tega pri dalteparinu niso opazili, tveganja za pojav osteoporoze ne moremo izključiti.

#### Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Varnost dolgotrajne uporabe dalteparina ni bila dokazana.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Protamin (1 mg) inhibira antikoagulantni učinek natrijevega dalteparinata. Protamin nevtralizira podaljšanje časa koagulacije, ki ga povzroči 100 enot anti-Xa dalteparina, aktivnost anti-Xa pa se pri tem nevtralizira na približno 25-50 %. Ker ima že protamin sam zaviralen učinek na hemostazo, ga smemo uporabljati le v nujnih primerih.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, antitrombotiki – heparinska skupina; oznaka ATC: B01AB04

#### Mehanizem delovanja

Antitrombotični učinek natrijevega dalteparinata temelji predvsem na njegovi sposobnosti, da poveča zaviranje faktorja Xa in trombina. Dalteparin predvsem poveča zaviranje faktorja Xa, v manjši meri pa vpliva na podaljšanje časa za nastanek strdka v plazmi (APČ). Dalteparin ima v primerjavi s heparinom relativno majhen vpliv na delovanje trombocitov in zlepljanje trombocitov ter s tem majhen učinek na primarno hemostazo.

#### Pediatrična populacija

O uporabi dalteparina pri pediatričnih bolnikih so na voljo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti. Če se dalteparin uporablja pri teh bolnikih, je potrebno spremljanje ravni anti-Xa.

V največji prospektivni študiji profilakse in zdravljenja arterijske in venske tromboze pri 48 pediatričnih bolnikih (Nohe et al, 1999) so raziskovali učinkovitost, varnost in povezavo odmerka s plazemsko anti-Xa aktivnostjo dalteparina.

## Nohe et al (1999): Demografske značilnosti in zasnova študije

Zasnova	Bolniki	Diagnoza	Indikacije, odmerek zdravila Fragmin, anti-Xa, trajanje		
en center, odprto preskušanje (n = 48)	<p><u>starost:</u> nedonošenčki pri 31 tednih do 18 let</p> <p><u>spol:</u> 32 moških, 16 žensk</p>	arterijska ali venska tromboza; PVOD; PPH	<p><u>profilaksa:</u> (n = 10)</p> <p>95 ± 52 anti-Xa i.e./kg subkutano enkrat na dan</p> <p>0,2 do 0,4 i.e./ml</p> <p>3-6 mesecev</p>	<p><u>primarno zdravljenje:</u> (n = 25)</p> <p>129 ± 43 anti-Xa i.e./kg subkutano enkrat na dan</p> <p>0,4 do 1,0 i.e./ml</p> <p>3-6 mesecev</p>	<p><u>sekundarno zdravljenje:</u> (n = 13)</p> <p>129 ± 43 anti-Xa i.e./kg subkutano enkrat na dan</p> <p>0,4 do 1,0 i.e./ml</p> <p>3-6 mesecev</p>

V tej študiji pri nobenem od 10 bolnikov, ki so prejeli dalteparin za tromboprofilakso, ni bilo trombemboličnih dogodkov. Pri 23 bolnikih, ki so prejeli dalteparin kot primarno antitrombotično zdravljenje arterijske ali venske tromboze, je bila popolna rekanalizacija vidna pri 7/23 (30 %) bolnikov in delna rekanalizacija pri 7/23 (30 %) bolnikov, ni pa bila vidna pri 9/23 bolnikov (40 %). Pri 8 bolnikih, ki so prejeli dalteparin kot sekundarno antitrombotično zdravljenje po uspešni trombolizi, je bila rekanalizacija ohranjena ali izboljšana. Pri 5 bolnikih, ki so prejeli dalteparin kot sekundarno zdravljenje po neuspešni trombolizi, rekanalizacija ni bila vidna. Manjše krvavitve, o katerih so poročali pri 2/48 otrok (4 %), so se razrešile z zmanjšanjem odmerka. Število trombocitov pri bolnikih se je gibalo v razponu od 37.000/ $\mu$ l do 574.000/ $\mu$ l. Avtorji so koncentracije trombocitov, nižje od normalnih (150.000/ $\mu$ l), pripisali imunosupresivni terapiji. Zmanjšanje števila trombocitov  $\geq$  50 % začetne vrednosti, kar je znak heparinske trombocitopenije tipa 2 (HIT 2), ni bilo opaženo pri nobenem bolniku. Pri obeh skupinah, profilaktični in terapevtski, so bili odmerki dalteparina (anti-Xa i.e./kg), potrebni za doseg tarčne anti-Xa aktivnosti (i.e./ml), obratno sorazmerni s starostjo ( $r^2 = 0,64$ ,  $p = 0,017$ ;  $r^2 = 0,13$ ,  $p = 0,013$ ). Kaže, da je predvidljivost antikoagulantnega učinka z odmerki, prilagojenimi glede na telesno maso, pri otrocih v primerjavi z odraslimi slabša, verjetno zaradi spremenjene vezave v plazmi (glejte poglavje 5.2).

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost, določena na podlagi aktivnosti anti-Xa, je bila pri zdravih prostovoljcih  $87 \pm 6 \%$  pri subkutanem injiciranju v primerjavi z intravensko uporabo. Povečanje odmerka z 2.500 na 10.000 i.e. je povečalo AUC anti-Xa, ki je bilo za eno tretjino večje od proporcionalnega povečanja AUC.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa pri dalteparinu je 40-60 ml/kg.

#### Biotranformacija

Po intravenskem odmerku 40 in 60 i.e./kg je bil povprečni končni razpolovni čas izločanja  $2,1 \pm 0,3$  ure oziroma  $2,3 \pm 0,4$  ure. Pri subkutanem odmerjanju so opazili daljši navidezni razpolovni čas izločanja (3 do 4 ure), verjetno zaradi zapoznele absorpcije.

### Izločanje

Dalteparin se izloča predvsem skozi ledvice, vendar pa biološka aktivnost fragmentov, izločenih skozi ledvice, ni dobro opredeljena. Manj kot 5 % aktivnosti anti-Xa je zaznati v urinu. Povprečni plazemski očistki dalteparina (aktivnosti anti-Xa) so bili pri zdravih prostovoljcih  $24,6 \pm 5,4$  oziroma  $15,6 \pm 2,4$  ml/h/kg (po enkratnem intravenskem bolusu 30 oziroma 120 anti-Xa i.e./kg). Ustrezni povprečni razpolovni časi izločanja so bili  $1,47 \pm 0,3$  oziroma  $2,5 \pm 0,3$  ure.

### **Posebne populacije**

#### Hemodializa

Pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco, ki potrebujejo hemodializo, je bil po enkratnem intravenskem odmerku 5.000 i.e. dalteparina povprečni končni razpolovni čas aktivnosti anti-Xa  $5,7 \pm 2,0$  ure, kar je precej dlje kot vrednosti, ki so jih opazili pri zdravih prostovoljcih, zato lahko pri teh bolnikih pričakujemo večjo akumulacijo.

#### Starejši bolniki

Starost na farmakokinetiko dalteparina nima vpliva. Zdravilo Fragmin se varno uporablja pri starejših bolnikih in pri tem odmerka ni treba prilagajati. Starejši bolniki (še zlasti bolniki, stari 80 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Dojenčki, stari manj kot približno 2 do 3 mesece ali lažji od 5 kg, potrebujejo več nizkomolekularnega heparina na kg, verjetno zaradi njihovega večjega volumna porazdelitve. Alternativne razlage za povečano potrebo po nizkomolekularnem heparinu glede na telesno maso pri majhnih otrocih vključujejo spremenjeno farmakokinetiko heparina in/ali slabše izraženo antikoagulantno delovanje heparina pri otrocih zaradi zmanjšanih plazemskih koncentracij antitrombina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ni poročil o organotoksičnosti, ne glede na način aplikacije, odmerek ali čas zdravljenja. Ni poročil o mutagenih učinkih. V študijah na živalih niso opazili nobenih embriotoksičnih, fetotoksičnih ali teratogenih učinkov, ter nobenega vpliva na plodnost, kopulacijo ali peri- in postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Ampule Fragmin 10.000 i.e./ml:

- natrijev klorid
- voda za injekcije

Enoodmerne napolnjene injekcijske brizge Fragmin 2.500 i.e./0,2 ml:

- natrijev klorid
- voda za injekcije

Enoodmerne napolnjene injekcijske brizge Fragmin 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml in 18.000 i.e./0,72 ml:

- voda za injekcije

Za uravnavanje pH vrednosti je lahko pri vseh jakostih zdravila Fragmin dodan natrijev hidroksid (E524) ali klorovodikova kislina (E507).

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Fragmin 2.500 i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,2 ml raztopine za injiciranje  
**Fragmin 5.000 i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,2 ml raztopine za injiciranje  
**Fragmin 7.500 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,3 ml raztopine za injiciranje  
**Fragmin 10.000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,4 ml raztopine za injiciranje  
**Fragmin 12.500 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,5 ml raztopine za injiciranje  
**Fragmin 15.000 i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,6 ml raztopine za injiciranje  
**Fragmin 18.000 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z varovalnim nastavkom Needle-Trap in 0,72 ml raztopine za injiciranje

Raztopina za injiciranje je na voljo v enodmerni napolnjeni injekcijski brizgi (iz stekla tipa I) z zaščitnim pokrovčkom za iglo iz gume, z batnim zamaškom (iz klorobutilne gume), nosilcem bata (iz polipropilena ali polistirena) in varovalnim nastavkom Needle-Trap. Zaščitni pokrovček za iglo lahko vsebuje lateks (glejte poglavje 4.4).

Varovalni nastavek Needle-Trap sestavljata igla in plastično varovalo za iglo, ki je čvrsto pritrjeno na brizgo.

- Fragmin 10.000 i.e./ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 ampulami brez varovalnega nastavka Needle-Trap in z 1 ml raztopine za injiciranje

Ampula (iz stekla tipa I Ph. Eur.) brez varovalnega nastavka Needle-Trap.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Fragmin se lahko uporablja nerazredčeno. Zdravilo Fragmin lahko dodate v 500 ml 0,9 % raztopine NaCl ali v 500 ml 5 % raztopine glukoze v steklenicah ali plastenkah (PVC) pred uporabo. Zdravilo začnite bolniku dajati takoj po razredčenju, dajanje pa morate zaključiti v roku 12 ur.

## Postopek uporabe napolnjene injekcijske brizge z varovalnim nastavkom Needle-Trap

Varovalni nastavek Needle-Trap je izrecno namenjen preprečevanju neželenih vbodov z iglo po pravilni uporabi zdravil za injiciranje.

Varovalni nastavek Needle-Trap mora vsak uporabnik posebej "aktivirati", tako da postane igla po končanem injiciranju nenevarna.

Varovalni nastavek Needle-Trap je nameščen na brizgo, pri tem plastični del (varovalo za iglo) sega do vrha zaščitnega pokrovčka za iglo in je nameščen vzporedno z iglo/zaščitnim pokrovčkom za iglo.

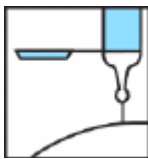
Uporabnik naj prime vrh plastičnega varovala igle in ga upogne proč od zaščitnega pokrovčka za iglo.



Zaščitni pokrovček za iglo naj odstrani z brizge.



Injiciranje naj poteka po običajnem postopku.



Iglo naj nato izvleče iz telesa. Varovalni nastavek Needle-Trap naj aktivira tako, da plastično varovalo igle prisloni ob trdno, stabilno površino. Potem naj brizgo z eno roko upogne navzgor; s tem potisne iglo v plastično varovalo, da se v njem zaskoči (ko se igla zaskoči, je slišen "klik"). Iglo naj upogiba, dokler brizga ne preseže kota 45 stopinj glede na ravno podlago, s čimer postane igla trajno neuporabna.



Brizgo naj nato ustrezno zavrže.



**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/98/00657/001-008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03.11.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 25.03.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02. 10. 2020