

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fragmin 2.500 i.e./ml raztopina za injiciranje
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)/ml viala	2.500 i.e. (anti-Xa)	10.000 i.e. (anti-Xa)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. Fragmin 10.000 i.e. (anti-Xa)/ml ampula	10.000 i.e. (anti-Xa)	10.000 i.e.(anti-Xa)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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 ali svetlorumena sterilna raztopina s pH v območju 5,0–7,5

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 vstavev endoproteze kolka,
- tromboprolaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj.

Pediatrična populacija

- Zdravljenje simptomatske VTE pri pediatričnih bolnikih, starih 1 mesec in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Preprečevanje koagulacije med hemodializo ali hemofiltracijo

Dalteparin je treba dati v arterijsko stran dializatorja ali intravensko.

Bolniki s kronično odpovedjo ledvic in brez povečanega tveganja za krvavitve

Hemodializa in hemofiltracija (do 4 ure): eno bolusno injekcijo se lahko da intravensko ali na arterijsko stran zunajtelesnega sistema na začetku zdravljenja. Priporočeni začetni odmerek je 5000 i.e.; če je klinično indicirano, se lahko uporabi nižji začetni odmerek.

Začetni odmerek 5.000 i.e. po shemi odmerjanja z enim bolusom lahko med posameznimi dializami prilagajamo glede na izid predhodne dialize; odmerek lahko povečujemo ali zmanjšujemo v korakih po 500 ali 1.000 i.e., dokler ne dosežemo zadovoljivega izida (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Alternativno lahko damo IV bolusno injekcijo s 30-40 i.e./kg telesne mase, ki ji sledi IV infuzija 10-15 i.e./kg/uro.

Hemodializa in hemofiltracija (več kot 4 ure): intravenska bolusna injekcija s 30-40 i.e./kg telesne mase, ki ji sledi intravenska infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase na uro.

Bolniki z akutno odpovedjo ledvic ali s povečanim tveganjem za krvavitve

Intravenska bolusna injekcija s 5-10 i.e./kg telesne mase, ki ji sledi intravenska infuzija s 4-5 i.e./kg telesne mase na uro. Ti bolniki so lahko bolj nestabilni, zato je lahko potrebno spremljanje koncentracije anti-Xa. Koncentracija anti-Xa v plazmi naj bo med 0,2 in 0,4 i.e./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., ki ji sledi 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			
	10-14 ur pred operacijo	1-2 uri pred operacijo*	4-8 ur po operaciji ¹	pooperacijsko obdobje
začetek po operaciji	---	---	2.500 i.e. ²	5.000 i.e. na dan
začetek pred operacijo – na dan operacije	---	2.500 i.e.	2.500 i.e. ²	5.000 i.e. na dan
začetek pred operacijo – noč pred operacijo ³	5.000 i.e.	---	5.000 i.e.	5.000 i.e. na dan

¹ Ali kasneje, če še ni bila dosežena hemostaza.

² 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.

³ 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.

telesna masa (kg)	odmerek dalteparina (i. e.)
≤ 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 $< 50\,000/\mu\text{l}$ je treba uporabo dalteparina prekiniti, dokler se število trombocitov ne zveča nad $50\,000/\mu\text{l}$.

Če je število trombocitov med $50\,000$ in $100\,000/\mu\text{l}$, je treba odmerek dalteparina zmanjšati za 17 do 33 % začetnega odmerka, odvisno od bolnikove telesne mase. Ko se število trombocitov zveča na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, je treba dalteparin znova uvesti v polnem odmerku.

telesna masa (kg)	predvideni odmerek dalteparina (i.e.)	zmanjšani odmerek dalteparina (i.e.)	povprečno zmanjšanje odmerka (%)
≤ 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 terapijska 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 terapijskim 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 terapijska raven anti-Xa.

Pediatrična populacija

Zdravljenje simptomatske VTE pri pediatričnih bolnikih, starih 1 mesec in več.

Za zagotavljanje natančnosti odmerjanja v najmlajši starostni kohorti je priporočljiva koncentracija 2.500 i.e./ml. Kadar je potrebno redčenje, ga mora opraviti zdravstveni delavec (glejte poglavje 6.6). Za otroke, mlajše od 3 let, moramo uporabiti obliko brez benzilalkohola.

Zdravljenje simptomatske venske tromboembolije pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni začetni odmerek glede na starost otroka je naveden v spodnji preglednici 1.

Preglednica 1: Začetni odmerki za pediatrične bolnike s simptomatsko VTE

Starostna skupina	Začetni odmerek
od 1 meseca do manj kot 2 leti	150 i.e./kg dvakrat na dan
od 2 let do manj kot 8 let	125 i.e./kg dvakrat na dan
od 8 let do manj kot 18 let	100 i.e./kg dvakrat na dan

Preglednica 2: Preglednica redčenja za uporabo pri otrocih

Starost	Priporočena koncentracija za dajanje	Koncentracija zdravila pred redčenjem*	
		10.000 i.e./ml	25.000 i.e./ml
od 1 meseca do 2 let	2.500 i.e./ml	V (aktivno zdravilo) + 3 V (vehikel)	V (aktivno zdravilo) + 9 V (vehikel)
od 2 let do 8 let	10.000 i.e./ml	redčenje ni potrebno	V (aktivno zdravilo) + 1,5 V (vehikel)

od 8 let do 17 let	10.000 i.e./ml	redčenje ni potrebno	V (aktivno zdravilo) + 1,5 V (vehikel)**
Končni volumen za injiciranje mora biti med 0,15 ml in 1,0 ml; če je pod/nad tem razponom, je treba pripraviti manj oz. bolj koncentrirano raztopino za dajanje. * Odvzemite primeren volumen (V), ki znaša vsaj 1,0 ml nerazredčene raztopine, in nato dodajte vehikel (volumen vehikla je izražen kot večkratnik V); aplicirajte pravilen volumen razredčene raztopine. Otrokom s telesno maso > 20 kg lahko tudi neposredno apliciramo zdravilo v koncentraciji 12.500 i.e./ml brez redčenja. ** Otrokom s telesno maso > 50 kg lahko tudi neposredno apliciramo raztopino v koncentraciji 25.000 i.e./ml brez redčenja.			

Zdravilo Fragmin je združljivo z raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali glukoze (50 mg/ml) za infundiranje v stekleničkah in plastičnih vsebnikih (glejte poglavje 6.6).

Spremljanje ravni anti-Xa pri otrocih

Po uvedbi zdravila Fragmin je treba raven anti-Xa na začetku izmeriti po prvem, drugem ali tretjem odmerku. Vzorce za določanje ravni anti-Xa je treba odvzeti 4 ure po dajanju.

Za dosego ciljne ravni anti-Xa med 0,5 i.e./ml in 1 i.e./ml je treba odmerke prilagajati v korakih po 25 i.e./kg ter po vsakem prilagajanju meriti raven anti-Xa. Vzdrževalni odmerek je treba določiti individualno na podlagi odmerka, s katerim dosežemo ciljno raven anti-Xa v vzorcu, ki ga odvezamemo 4 ure po dajanju.

Spremljanje ravni anti-Xa je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo ustreznega vzdrževalnega odmerka, in nato z njim občasno nadaljevati, da ohranjamo ciljno raven anti-Xa.

Pri najmlajših otrocih je priporočljivo začetno spremljanje ravni anti-Xa, s katerim začnemo po prvem odmerku, pozneje pa bo morda potrebno pogostejše spremljanje, na podlagi katerega prilagajamo odmerek, dokler ne dosežemo ciljnih ravni anti-Xa (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

V primeru oslabiljene in spremenljive fiziološke funkcije ledvic, kakršna je pri novorojenčkih, je potrebno skrbno spremljanje ravni anti-Xa.

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.

Varnost in učinkovitost natrijevega dalteparinata za profilakso VTE pri otrocih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki o profilaksi VTE so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Dalteparin dajemo s subkutano injekcijo za vse indikacije, razen za preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije, ko se daje intravensko ali na arterijsko stran dializatorja.

Pediatrična populacija:

Zdravilo Fragmin dajemo subkutano, najbolje v trebušno podkožno tkivo, anterolateralno ali posterolateralno, ali v lateralni del stegna pod kotom med 45° in 90°.

Izčrpna navodila za dajanje zdravila Fragmin so navedena v poglavju 3 navodila za uporabo.

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.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, kot so trombolitiki, drugi antikoagulant, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug), zaviralci agregacije trombocitov ali dekstran, lahko poveča antikoagulacijski učinek dalteparina in zato ni priporočljiva. V posebnih primerih zamenjave antikoagulacijskega zdravljenja je zato potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

V primeru nevroaksialne anestezije (epiduralne/spinalne anestezije) ali spinalne punkcije se poveča tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematomov. Posledica je lahko podaljšana ali trajna paraliza. Tveganje za ta zaplet naraste pri uporabi trajnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo, kot so NSAID, 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 µmol/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/µl), 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.

Bolniki na akutni hemodializi imajo ožji terapevtski interval, zato je treba spremljati koncentracijo anti-Xa.

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

Med uvedbo zdravljenja in po morebitnem prilagajanju odmerka je treba spremljati ravni anti-Xa (glejte poglavje 4.2).

Ni podatkov pri otrocih s trombozo možganske vene in sinusov ter okužbo osrednjega živčevja. Pred in med zdravljenjem z dalteparinom je treba skrbno oceniti tveganje za krvavitve.

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

Natrij

Zdravilo Fragmin 2.500 i.e./0,2 ml, Fragmin 5.000 i.e./0,2 ml, Fragmin 7.500 i.e./0,3 ml, Fragmin 10.000 i.e./0,4 ml, Fragmin 12.500 i.e./0,5 ml, Fragmin 15.000 i.e./0,6 ml in Fragmin 18.000 i.e./0,72 ml vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na napolnjeno injekcijsko brizgo in zdravilo Fragmin 10.000 i.e./ml vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, in starše, katerih otroci prejemajo zdravljenje z zdravilom Fragmin, lahko obvestite, da so te formulacije zdravila v bistvu 'brez natrija'.

Zdravilo Fragmin 2.500 i.e./ml (4 ml viala) vsebuje 24,2 mg natrija na vialo, kar je enako 1,21 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo lahko nadalje razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavji 4.2 in 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečajo učinke dalteparina

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, kot so zaviralci agregacije trombocitov, drugi antikoagulantni, NSAID, antagonist receptorjev GP IIb/IIIa, antagonist vitamina K, trombolitiki in dekstran, lahko okrepi antikoagulacijski učinek dalteparina (glejte poglavje 4.4).

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.

Zdravila, ki zavirajo učinke dalteparina

Sočasna uporaba dalteparina in andeksaneta alfa lahko zmanjša učinkovitost dalteparina. Andeksanet alfa, rekombinantni modificirani humani koagulacijski faktor Xa, ki se uporablja za izničenje antikoagulacijskih učinkov apiksabana ali rivaroksabana, se dokazano veže na antitrombin III (ATIII), vezan na heparin, s čimer lahko zmanjša antikoagulacijski učinek dalteparina.

Ker se je pri heparinu izkazalo, da medsebojno deluje z intravenskim nitroglicerinom, velikimi odmerki penicilina, sulfipirazonom, 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 1000 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 2000 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 zmanjšanem tveganju za osteoporotične zlome kosti. V največjo prospektivno študijo z naslovom "Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (Učinkovitost trombotične profilakse 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 tromboembolijo) 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 perinatalni 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 3 po pogostnosti na naslednji način: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	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
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
	anafilaktične reakcije	neznana
Bolezni živčevja	poročali so o intrakranialnih krvavitvah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom	neznana
Žilne bolezni	krvavitve	pogosti
Bolezni prebavil	poročali so o retroperitonealnih krvavitvah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	prehodno povečanje vrednosti transaminaz	pogosti
Bolezni kože in podkožja	nekroza kože, prehodna alopecija	redki
	izpuščaj	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	podkožni hematoma na mestu injiciranja; bolečina na mestu injiciranja	pogosti
Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih	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

spletna stran: 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.

Študija Parrot (A6301091): odprta študija faze IIIb pri odraslih, starih od 18 do 85 let, namenjena optimizaciji zdravljenja za preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu med hemodializnimi postopki pri preskušancih s kronično ledvično insuficienco.

Preglednica 4: Demografske značilnosti in zasnova študije

Diagnoza	Odmerek dalteparina, pot uporabe in trajanje	Preskušanci v študiji
Preskušanci s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo 3 ali 4 hemodialize (ki trajajo 4 ure ali manj) na teden, brez drugih znanih tveganj za krvavitve.	Enkratni bolusni odmerek 5.000 i.e., ki so ga na začetku postopka dali v arterijsko stran dializatorja. Ta odmerek so po presoji raziskovalca lahko zmanjševali ali povečevali v korakih po 500 i.e. ali 1.000 i.e. Merila za prilagajanje odmerka so bila pojav koagulacije stopnje 3 ali 4, manjša krvavitve med hemodializo ali med posameznimi hemodializami, podaljšan čas kompresije vbodnega mesta (> 10 minut) ali drugi klinični dogodki. Trajanje študije največ 20 hemodializ.	Vključili in zdravili so 152 preskušancev. Spol: 106 moških, 46 žensk.

Povprečni delež uspešnih hemodializ (opredeljenih kot hemodializa, ki se je končala po načrtu, brez potrebe po predčasni prekinitvi zaradi koagulacije v hemodializnem krogu) je bil 99,9 % (2774 od 2776 hemodializ, ki so jih lahko ocenili; 50 hemodializ so izključili iz analize, ker učinka natrijevega dalteparinata ni bilo mogoče oceniti), s 95-odstotnim IZ od 99,7 % do 100,0 %. Nobene hemodialize niso predčasno prekinili zaradi dogodka, povezanega z varnostjo, tj. krvavitve.

Med preskušanci, ki so opravili vsaj 1 hemodializo, so odmerek dalteparina prilagodili pri 79 (52,3 %) preskušancih, 72 (47,7 %) preskušancev pa je pri vseh hemodializah prejelo standardni stalni odmerek 5.000 i.e. na hemodializo.

Dokazov o kopičenju ravni anti-Xa v serumu ni bilo. Samo pri 2 preskušancih je bila vrednost pred hemodializo nad pragom < 0,4 i.e./ml pri 10. hemodializi, vendar se je do 20. hemodialize izboljšala.

Pediatrična populacija

Zdravljenje simptomatske VTE pri pediatričnih bolnikih

V odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju 2. faze so preučevali 38 pediatričnih bolnikov z objektivno diagnosticirano akutno globoko vensko trombozo (GVT) in/ali pljučno embolijo (PE) (24 moškega spola, 14 ženskega spola), ki so predstavljali 5 starostnih kohort, z rakom (n = 26) in brez raka (n = 12). Študijo je dokončalo 26 bolnikov, 12 pa jo je predčasno prekinilo (4 zaradi neželenih učinkov, 3 bolniki so umaknili soglasje in 5 zaradi drugih razlogov). Bolnike so zdravili z dalteparinom dvakrat na dan do 3 mesece, z začetnimi odmerki, ki so jih določili na podlagi starosti in telesne mase ter s prilagajanjem odmerka v korakih po 25 i.e./kg. Učinkovitost zdravljenja v smislu regresije, napredovanja, izginotja ali nespremenjenega stanja izhodiščne VTE so ocenili s slikovnimi preiskavami ob presejanju in ob koncu študije (EOS – End of Study).

Ob koncu študije (n = 34) je 21 (61,8 %) bolnikov doseglo izginotje izhodiščne VTE, pri 7 (20,6 %) bolnikih je prišlo do regresije, pri 2 (5,9 %) bolnikih se stanje ni spremenilo, pri nobenem bolniku ni prišlo do napredovanja, 4 (11,8 %) bolniki pa niso prispevali podatkov za to analizo. Poleg tega se je pri 1 (2,9 %) bolniku med študijo pojavila nova VTE.

Mediani odmerki dalteparina (i.e./kg), potrebni za doseganje terapevtske ravni anti-Xa (od 0,5 do 1,0 i.e./ml) v 7-dnevnem obdobju prilagajanja odmerka, so prikazani v preglednici 5. Bolniki so terapevtske ravni anti-Xa (od 0,5 do 1,0 i.e./ml) dosegli v (povprečno) 2,6 dneh. Krvavitve pri bolnikih, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preskušane zdravila (n = 38), so vključevale 1 (2,6 %) večjo krvavitve, 0 (0 %) klinično pomembnih manjših krvavitve, 16 (42,1 %) ostalih manjših krvavitve, pri 14 (36,8 %) bolnikih pa ni prišlo do krvavitve.

Preglednica 5: Mediani vzdrževalni odmerki dalteparina (i.e./kg) po prilagajanju odmerka (v korakih po 25 i.e./kg), povezani s terapevtsko ravno anti-Xa (od 0,5 do 1,0 i.e./ml) po starostnih kohortah (n = 34)

Starostna kohorta	n	Mediani odmerki (i.e./kg)
od 0 do manj kot 8 tednov	0	navedba ni smiselna
od več kot ali enako 8 tednov do manj kot 2 leti	2	208
od več kot ali enako 2 leti do manj kot 8 let	8	128
od več kot ali enako 8 let do manj kot 12 let	7	125
od več kot ali enako 12 let do manj kot 19 let	17	117

V prospektivnem, multicentričnem, randomiziranem, nadzorovanem kliničnem preskušanju so ocenjevali trajanje zdravljenja tromboze pri 18 otrocih (starih od 0 do 21 let), ki so prejeli antikoagulacijsko zdravljenje z dalteparinom dvakrat na dan, ter določali potrebni odmerek dalteparina na kilogram za doseganje ravni anti-Xa 0,5–1,0 i.e./ml 4–6 ur po odmerku po starostnih skupinah (ki so jih vnaprej opredelili kot dojenčke, stare < 12 mesecev, otroke, stare od 1 do < 13 let, in mladostnike, stare od 13 do < 21 let).

Rezultati te študije so pokazali, da so bili mediani (razpon) terapevtski odmerki po starostnih skupinah naslednji: pri dojenčkih (n = 3) 180 i.e./kg (146–181 i.e./kg), pri otrocih (n = 7) 125 i.e./kg (101–175 i.e./kg) in pri mladostnikih (n = 8) 100 i.e./kg (91–163 i.e./kg).

Z retrospektivno analizo so pregledali klinične in laboratorijske izide profilaktične in terapevtske uporabe dalteparina pri otrocih (starih od 0 do 18 let) v eni ustanovi (klinika Mayo) za zdravljenje VTE v obdobju od 1. decembra 2000 do 31. decembra 2011.

Pregledali so podatke o zdravljenju za skupno 166 bolnikov, vključno s 116 bolniki, ki so prejeli profilaktične odmerke dalteparina, in 50 bolniki, ki so prejeli terapevtske odmerke. Med 50 bolnikov, ki so prejeli terapevtske odmerke enkrat ali dvakrat na dan, je spadalo 13 bolnikov, mlajših od 1 leta, in 21 bolnikov z malignimi boleznimi. Rezultati so pokazali, da so bolniki, mlajši od 1 leta, za doseganje terapevtskih ravni anti-Xa potrebovali pomembno večji odmerek na podlagi telesne mase kot otroci (stari od 1 do 10 let) ali mladostniki (stari od > 10 do 18 let) (povprečne enote odmerka/kg/dan; 396,6 v primerjavi z 236,7 oziroma 178,8, $p < 0,0001$).

Od 50 otrok, ki so jih zdravili v tej retrospektivni študiji, je bilo 17 dojenčkov mlajših od 2 let (povprečna starost 6 mesecev; 10/17 moškega spola). Večina dojenčkov (12/17) je prejela zdravljenje dvakrat na dan, z medianim začetnim odmerkom dalteparina 151 i.e./kg (razpon 85–174 i.e./kg); 5 dojenčkov je zdravljenje prejelo samo enkrat na dan, v podobnih odmerkih. Teh 17 dojenčkov so zdravili od 1 do 3 mesece (mediana 2 meseca) in do izginotja VTE je prišlo pri 82 %; pri nikomer ni prišlo do zapletov s krvavitvijo ali neželenih učinkov, povezanih z dalteparinom.

Profilaksa venske tromboze pri pediatričnih bolnikih

V prospektivni študiji (Nohe et al, 1999) profilakse in zdravljenja arterijske in venske tromboze pri 48 pediatričnih bolnikih (32 moškega spola, 16 ženskega spola; od nedonošenčkov, rojenih v 31. tednu nosečnosti, do 18. leta starosti) so raziskovali učinkovitost, varnost in povezavo odmerka s plazemsko anti-Xa aktivnostjo dalteparina. 8 otrok z dejavniki tveganja za trombozo (debelost, pomanjkanje beljakovine C, rak) je prejelo dalteparin za profilakso pri imobilizaciji, 2 pa za profilakso zaradi "velikega tveganja" po srčnem kirurškem posegu (skupina I). 36 otrok je prejelo dalteparin terapevtsko po arterijskem ali venskem trombotičnem dogodku (skupine II–IV). V terapevtski skupini so 8/36 (22 %) otrok zdravili z dalteparinom zaradi profilakse ponovne okluzije po uspešnem trombotičnem zdravljenju (skupina II), 5/36 (14 %) po neuspešnem trombotičnem zdravljenju z rtPA ali urokinazo (skupina III) in 23/36 (64 %) za primarno antitrombotično zdravljenje zaradi kontraindikacij za trombolizo (skupina IV).

V tej študiji je 10 bolnikov, ki so prejeli dalteparin za tromboprofilakso, potrebovalo vzdrževalni odmerek 95 ± 52 i.e./kg subkutano (s.c.) enkrat na dan za doseganje ravni anti-Xa od 0,2 do 0,4 i.e./ml v obdobju od 3 do 6 mesecev. Pri teh 10 bolnikih, ki so prejeli dalteparin za tromboprofilakso, ni prišlo do nobenega trombotičnega dogodka.

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

Farmakokinetiko dalteparina pri subkutanem odmerjanju dvakrat na dan, ki so jo merili na podlagi aktivnosti anti-Xa, so opredelili pri 89 pediatričnih preskušancih z rakom ali brez njega iz 2 kliničnih študij in 1 opazovalne študije. Farmakokinetiko (FK) dalteparina so opisali z 1-prostorskim modelom z linearno absorpcijo in izločanjem; parametri FK so prikazani v preglednici 6. Po popravku za telesno maso se je očistek (CL/F) zmanjševal z naraščajočo starostjo, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d/F) pa je ostajal podoben. Povprečni razpolovni čas izločanja je naraščal s starostjo.

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri dalteparina v pediatrični populaciji

Parameter	Od rojstva do < 8 tednov	Od ≥ 8 tednov do < 2 leti	Od ≥ 2 leti do < 8 let	Od ≥ 8 let do < 12 let	Od ≥ 12 let do < 19 let
Število bolnikov (n)	6	13	14	11	45
Mediana starost (razpon) (leta)	0,06 (0,04–0,14)	0,5 (0,2–1,91)	4,47 (2,01–7,6)	9,62 (8,01–10,5)	15,9 (12,0–19,5)
Izpeljano povprečje (SD) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Izpeljano povprečje (SD) V_d/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Izpeljano povprečje (SD) $t_{1/2\beta}$ (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = očistek (Clearance); F = absolutna biološka uporabnost; SD = standardni odklon (Standard Deviation); $t_{1/2\beta}$ = razpolovni čas izločanja; V_d = volumen porazdelitve.

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

Viale Fragmin 2.500 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 in pakiranjih 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

Zdravilo Fragmin 10,000 i.e./ml ampula, razredčeno z raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali glukoze (50 mg/ml) do koncentracije 2,500 i.e./ml: kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 20 °C, pri shranjevanju v polipropilenski injekcijski brizgi ali stekleni viali.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja in redčenja izključuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- 1. 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.

- 2. Fragmin 10.000 i.e./ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 ampulami z 1 ml raztopine za injiciranje

Ampula (iz stekla tipa I Ph. Eur.).

- 3. Fragmin 2.500 i.e./ml raztopina za injiciranje:** škatla z 10 vialami s 4 ml raztopine za injiciranje

Viale (iz stekla tipa I Ph. Eur.) z gumijastim zamaškom (iz bromobutila) in odstranljivo zaporko (iz aluminija/polipropilena).

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 začnete bolniku dajati takoj po razredčenju, dajanje pa morate zaključiti v roku 12 ur.

Kadar je potrebno redčenje do koncentracije 2.500 i.e./ml, lahko zdravilo Fragmin razredčimo z raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali glukoze (50 mg/ml) za infundiranje v stekleničkah ali plastičnih vsebnikih. Glejte preglednico redčenja (preglednico 2) v poglavju 4.2.

Po redčenju je raztopino priporočljivo uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3).

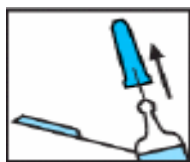
Postopek uporabe napolnjene injekcijske brizge z varovalnim nastavkom Needle-Trap

Varovalni nastavek Needle-Trap je poseben dodatek, namenjen preprečevanju nenamernih vbodov z iglo po pravilni uporabi zdravila Fragmin. Sestavljen je iz plastičnega varnostnega pripomočka, pritrjenega na nalepko, ki se drži injekcijske brizge. Uporabljamo ga za preprečevanje nenamernih vbodov po pravilnem injiciranju zdravila Fragmin. Nastavek Needle-Trap je sestavljen iz plastičnega varovala, ki je nameščeno vzporedno z iglo, in je trdno pritrjeno na nalepko na valju brizge.

Varovalni nastavek uporabnik aktivira z izvedbo naslednjih korakov: vzame naj injekcijsko brizgo, prime konico plastičnega varovala igle in ga upogne proč od zaščitnega pokrovčka.



Odstrani naj sivi gumijasti pokrovček, tako da ga povleče naravnost dol.



V injekcijski brizgi bo opazil zračni mehurček. Ta mora biti prisoten in ga lahko preprosto prezre. Pomembno je, da še ne potisne bata, saj bi lahko izgubil del zdravila. Zračnega mehurčka v injekcijskih brizgah za enkratno uporabo pred injiciranjem ne sme iztisniti, saj bi to lahko privedlo do izgube zdravila in posledično zmanjšane odmerka.

Injiciranje naj poteka po običajnem postopku.

Iglo naj nato izvleče iz kože.

Plastično varovalo naj prisloni ob trdno, stabilno površino in z eno roko upogne valj brizge navzgor, da iglo potisne v varovalo in se v njem zaskoči.

Iglo naj še naprej upogiba, dokler kot injekcijske brizge ne preseže 45 stopinj glede na ravno površino; tako postane trajno neuporabna.



Injekcijsko brizgo in iglo naj zavrže v zbiralnik za ostre predmete. Zbiralnik za ostre predmete naj shranjuje zunaj dosega drugih ljudi. Ko je zbiralnik skoraj poln, naj ga zavrže po navodilih.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Izčrpna navodila za dajanje zdravila Fragmin so navedena v poglavju 3 navodila za uporabo.

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	Fragmin 2,500 i.e./0.2 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/002	Fragmin 5,000 i.e./0.2 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/003	Fragmin 7,500 i.e./0.3 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/005	Fragmin 10,000 i.e./ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/004	Fragmin 10,000 i.e./0.4 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/006	Fragmin 12,500 i.e./0.5 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/007	Fragmin 15,000 i.e./0.6 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/008	Fragmin 18,000 i.e./0.72 ml raztopina za injiciranje
H/98/00657/009	Fragmin 2,500 i.e./ml raztopina za injiciranje

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

09.08.2025