

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 2500 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 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju:
Jedna bočica (4 ml) otopine sadrži 10 000 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija. Jedan mililitar otopine lijeka sadrži 2500 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Fragmin 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju:

Jedna bočica s 4 ml otopine za injekciju sadrži 24,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Dalteparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva depolimerizacijom heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

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.

| |
|----------------|
| H A L M E D |
| 20 - 11 - 2024 |
| ODOBRENO |

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 tromboprolifaksa u bolesnika s rakom.

Pedijatrijska populacija

Liječenje simptomatske venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec i starijih.

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</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.

* Napomena: Navedena doza nije odobrena u RH.

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 između 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. Obično 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 jednokratna bolus injekcija, koja se može primijeniti intravenski ili kroz arterijsku liniju izvantjelesnog sustava. Preporučena početna doza je 5 000 IU. Osim te doze može se, prema kliničkoj potrebi, primijeniti i niža početna doza.

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 1.):

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.).

Tablica 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.).

Osim ako nije posebno kontraindicirana, 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 način kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2.

| Tjelesna težina (kg) | Doza dalteparina (IU) | Napunjena štrcaljka |
|----------------------|-----------------------|---------------------|
| ≤ 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 |

* Napomena: Navedena doza nije odobrena u RH.

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 3). Kada se broj trombocita poveća do ≥ 100 000/mm³, dalteparin se može ponovno dati u punoj dozi.

Tablica 3. 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 |

Kratica: IU – Internacionalna jedinica (engl. *international unit*)

* Napomena: Navedena doza nije odobrena u RH.

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 dozi za visoki rizik 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

Liječenje simptomatske venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec i starijih.

Preporučuje se koncentracija od 2500 IU/ml kako bi se osigurala točnost doze za kohortu bolesnika najmlađe dobi. U slučaju da je potrebno razrjeđivanje, treba ga obaviti zdravstveni radnik (vidjeti dio 6.6). Kod djece mlađe od 3 godine potrebno je primijeniti formulaciju bez benzilnog alkohola.

Liječenje simptomatske venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika

U tablici u nastavku prikazana je preporučena početna doza prema pedijatrijskoj dobi.

Tablica 4. Početne doze za pedijatrijske bolesnike sa simptomatskom venskom tromboembolijom

| Dobna skupina | Početna doza |
|--------------------------------|---------------------------|
| 1 mjesec do manje od 2 godine | 150 IU/kg dva puta na dan |
| 2 godine do manje od 8 godina | 125 IU/kg dva puta na dan |
| 8 godina do manje od 18 godina | 100 IU/kg dva puta na dan |

Tablica 5. Tablica za razrjeđivanje kod pedijatrijskih bolesnika

| Dob | Preporučena koncentracija za primjenu | Koncentracija u obliku u kojem je lijek isporučen* | |
|----------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------|
| | | 10 000 IU/ml** | 25 000 IU/ml** |
| 1 mjesec – 2 godine | 2500 IU/ml | V (aktivni) + 3V (otapalo) | V (aktivni) + 9V (otapalo) |
| 2 godine – 8 godina | 10 000 IU/ml | Nije potrebno razrjeđivanje | V (aktivni) + 1,5V (otapalo) |
| 8 godina – 17 godina | 10 000 IU/ml | Nije potrebno razrjeđivanje | V (aktivni) + 1,5V (otapalo)*** |

Konačan volumen za injekciju treba iznositi između 0,15 ml i 1,0 ml; ako je ispod/iznad ovog raspona, treba pripremiti otopinu za primjenu s manjom odnosno većom koncentracijom.

* Izvucite odgovarajući volumen (V) od najmanje 1,0 ml otopine u obliku u kojem je isporučena i onda dodajte otapalo (volumen otapala je izražen kao višekratnik V-a); primijenite točan volumen razrijeđene otopine. U djece težine > 20 kg koncentracija od 12 500 IU/ml može se ujedno direktno primijeniti, bez razrjeđivanja.

** Višedozne bočice od 10 000 IU/ml (bočica od 10 ml) i od 25 000 IU/ml (bočica od 4 ml) sadrže benzilni alkohol. U djece mlađe od 3 godine potrebno je primijeniti formulaciju bez benzilnog alkohola. Napomena: Navedene doze nisu odobrene u RH.

*** U djece težine > 50 kg otopina od 25 000 IU/ml može se ujedno direktno primijeniti, bez razrjeđivanja. Napomena: Navedena doza nije odobrena u RH.

Fragmin je kompatibilan s otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) ili otopinom glukoze (50 mg/ml) za infuziju u staklenim bočicama i plastičnim spremnicima (vidjeti dio 6.6).

Praćenje razine anti-Xa u djece

Nakon uvođenja lijeka Fragmin potrebno je u početku izmjeriti razinu anti-Xa nakon prve, druge ili treće doze. Potrebno je izvući uzorke za razinu anti-Xa 4 sata nakon primjene.

Doze je potrebno prilagoditi s povećanjima od 25 IU/kg kako bi se postigla ciljana razina anti-Xa između 0,5 IU/ml i 1 IU/ml te je potrebno mjeriti razinu anti-Xa nakon svake prilagodbe. Dozu održavanja treba prilagoditi pojedincu na temelju doze s kojom se ostvaruje ciljana razina anti-Xa prikupljena 4 sata nakon primjene.

Praćenje razina anti-Xa potrebno je nastaviti dok se ne uspostavi odgovarajuća doza održavanja koju je potrebno nastaviti periodički primjenjivati kako bi se održala ciljana razina anti-Xa.

U najmlađe djece preporučuje se započeti početno mjerenje razine anti-Xa nakon prve doze i moguće je da će nakon toga biti potrebno češće praćenje radi upravljanja prilagodbom doze do postizanja ciljanih razina anti-Xa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

U slučaju slabe ili varijabilne fiziološke funkcije bubrega, kakva je u novorođenčadi, treba pažljivo pratiti razine anti-Xa.

Kao i kod svih inhibitora agregacije trombocita, primjena Fragmina povezuje se s rizikom od sustavnog krvarenja. Potrebno 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, pažnjom praćenjem drenaže i redovitim određivanjem hemoglobina i razine anti-Xa.

Sigurnost i djelotvornost dalteparinnatrija za profilaksu venske tromboembolije u djece nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o profilaksi venske tromboembolije opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

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.

Pedijatrijska populacija:

Fragmin se primjenjuje supkutano, po mogućnosti u abdominalno potkožno tkivo anterolateralno ili posterolateralno, odnosno u lateralni dio bedra pod kutom od između 45° i 90°.

Fragmin se ne primjenjuje intramuskularno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na Fragmin ili druge niskomolekularne heparine i/ili obični heparin npr. ranije dokazana 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. Medicinsko osoblje i bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima mogućih neuroloških oštećenja kako bi ih mogli prepoznati na vrijeme.

Bolesnike treba uputiti da se odmah jave medicinskoj 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 kralježnice.

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 µmol/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.).

Fragmin ima samo umjereni učinak na produljenje vremena zgrušavanja (do formiranja ugruška), izraženo aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTV) Povećanja doze u svrhu produljenja APTV-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.

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 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.

Primjena u starijih osoba

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

Razine anti-Xa moraju se pratiti tijekom započinjanja terapije i nakon svake prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2).

Nema podataka u djece s trombozom moždanih vena i venskih sinusa koja imaju infekciju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od krvarenja prije i poslije terapije s dalteparinom.

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).

Pomoćne tvari

Natrij

Fragmin 2500 IU / 0,2 ml, Fragmin 5000 IU / 0,2 ml, Fragmin 7500 IU / 0,3 ml, Fragmin 10 000 IU / 0,4 ml, Fragmin 12 500 IU / 0,5 ml i Fragmin 15 000 IU / 0,6 ml sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki tj. zanemarive količine natrija. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija i roditelji čija se djeca liječe lijekom Fragmin mogu se obavijestiti da ove formulacije lijeka sadrže zanemarive količine natrija.

Fragmin 2500 IU / 1 ml (bočica, 4 ml) sadrži 24,2 mg natrija po bočici, što je ekvivalentno 1,21% od WHO preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek može se dodatno razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

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, bolesnicima s nestabilnom koronarnom arterijskom bolesti (nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca) preporučuje se uzimati i male doze acetilsalicilne kiseline (vidjeti dio 4.2).

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 duhana i askorbinskom kiselinom, interakcija s dalteparinom se ne može isključiti.

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 (vidjeti dio 5.1.).

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, a to 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, od 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, začecje, perinatalni i postnatalni razvoj.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fragmin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

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

Podaci o nuspojavama temelje se na kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim podacima.

Prijavljene nuspojave koje su moguće povezane s primjenom dalteparinnatrija navedene 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 |

H A L M E D

20 - 11 - 2024

ODOBRENO

| | | |
|---|-----------|---|
| 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 hematoma na mjestu injekcije bol na mjestu injekcije |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | nepoznato | spinalni ili epiduralni hematoma |

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

Heparinski lijekovi 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 zatajenjem 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: **navedenog u Dodatku V.**

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: Antitrombotici, Heparinska grupa, ATK oznaka: B01AB04

Fragmin sadrži djelatnu tvar dalteparinnatrij koja ima antitrombotički učinak. Dalteparinnatrij je natrijeva sol niskomolekularnog heparina, koja se proizvodi kontroliranom depolimerizacijom heparina. Dalteparinnatrij sadrži 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 (APTV). Dalteparinnatrij ima relativno malen učinak na funkciju i adheziju trombocita u usporedbi s heparinom i stoga slabo utječe na primarnu hemostazu.

| |
|--|
| <p style="text-align: center;">H A L M E D 20 - 11 - 2024 ODOBRENO</p> |
|--|

Fragmin je uspoređivan s placebom kao dodatak 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 značajna tijekom 40 dana.

Provedena su dva placebo kontrolirana ispitivanja na ukupno 496 bolesnika s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti produljene tromboprolifakse nakon elektivne operacije kuka. Primjenjivao se Fragmin 5000 IU, supkutano, jednom na dan do 35 dana postoperativno, što se uspoređivalo s placebo. 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 utvrđen. Liječenje je bilo moguće provesti bez ozbiljnih komplikacija u smislu krvarenja.

U randomiziranom ispitivanju s 3 ispitivane skupine, u koje je uključen 1501 bolesnik koji je podvrgnut elektivnoj operaciji ugradnje umjetnog kuka, profilaksa dalteparinom započeta je u jednoj skupini ispitanika preoperativno (2500 IU unutar 2 sata prije početka operacije) i bila je uspoređena sa skupinom u kojoj je primjena Fragmina započeta postoperativno te sa skupinom koja je uzimala varfarin. Uz preoperativno započetu profilaksu, incidencija venografski ili klinički utvrđene venske tromboembolijske bolesti bila je 10,9% u usporedbi s 13,1% uz postoperativno započetu profilaksu (razlika 2,2%, 95% CI - 0,3%; 7,1%). Oba režima primjene Fragmina bila su djelotvornija u smanjenju učestalosti postoperativne venske tromboembolijske bolesti u usporedbi s primjenom varfarina uz koji je incidencija iznosila 24%.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (FRISC II), prikazana je vrijednost rano provedene angiografije i revaskularizacije u bolesnika s nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću. U skupini bolesnika koji nisu bili podvrgnuti ranoj angiografiji/revaskularizaciji, ali koji su zadovoljavali uvjete za revaskularizaciju, kontinuirano liječenje Fragminom (u dozi od 5000 – 7500 IU dva puta dnevno) 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 tromboprolifaksu 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 skupine prema tjelesnoj težini: (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 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 tromboprolifakse. 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 drugim hospitaliziranih internističkih i kirurških bolesnika, a kretale su se 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 nakon poroda. Žene s visokim i vrlo visokim rizikom s liječenjem su započele u trenutku uključanja 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 primjenom dalteparina.

U prospektivnom multicentričnom ispitivanju (PROTECT), tromboprofilaktički učinak dalteparina primijenjenog jednom dnevno u dozi od 5000 IU uspoređen je s nefrakcioniranim heparinom (UFH) primijenjenim u dozi od 500 IU dva puta dnevno u 3746 kritično oboljelih bolesnika (76%) i kirurških bolesnika za koje se smatralo da će boraviti u jedinici intenzivnog liječenja 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 incidenciji duboke venske tromboze proksimalnog dijela noge (primarni ishod) između ispitivanih skupina. Uočeno je značajno smanjenje rizika od plućne embolije (24 od 1873 bolesnika u odnosu na 43 od 1873 bolesnika - sekundarni ishod). Nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina u stopi velikih krvarenja ili smrtnih ishoda u bolnici.

Otvoreno ispitivanje faze IIIb (Parrot A6301091), koje je uključivalo odrasle osobe u dobi od 18 do 85 godina, provedeno je kako bi se ispitala sigurnost i učinkovitost fleksibilnog doziranja dalteparina u indikaciji prevencije zgrušavanja unutar izvantjelesnog sustava tijekom postupaka hemodijalize u ispitanika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Tablica 6. Demografski podaci i ustroj ispitivanja

| Dijagnoza | Doziranje, put i trajanje primjene dalteparina | Ispitanici u ispitivanju |
|--|---|--|
| Ispitanici sa završnim stadijem zatajenja bubrega kojima su potrebna 3 ili 4 postupka hemodijalize (u trajanju od 4 sata ili manje) tjedno, bez drugih poznatih rizika od krvarenja. | Jednokratna doza bolus injekcije od 5 000 IU primijenjena kroz arterijsku liniju uređaja za dijalizu na početku postupka hemodijalize. Navedena doza se može prilagoditi pri sljedećim postupcima hemodijalize, 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, produljeno vrijeme kompresije na mjestu pristupa (> 10 minuta) ili drugi klinički događaji. Ispitivanje je trajalo kroz najviše 20 postupaka hemodijalize. | 152 ispitanika su bila uključena u ispitivanje 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, bilo je potrebno prilagoditi dozu dalteparina u 79 (52,3 %) ispitanika, a 72 (47,7 %) ispitanika su primila standardnu fiksnu dozu od 5 000 IU kod svih postupaka hemodijalize.

Na temelju mjerenja razine anti-Xa, nije bilo dokaza bioakumulacije dalteparina u serumu. Samo kod 2 ispitanika je zabilježena razina anti-Xa iznad praga za bioakumulaciju (0,4 IU/ml), kod 10. postupka hemodijalize. Međutim, razine anti-Xa kod ta 2 ispitanika su pale ispod praga bioakumulacije (< 0.4 IU/ml) pri sljedećem mjerenju kod 20. postupka hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Liječenje simptomatske venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika

Otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 2 ispitivalo je 38 pedijatrijskih bolesnika s objektivno dijagnosticiranom akutnom dubokom venskom trombozom (engl. *deep vein thrombosis*, DVT) i/ili plućnom embolijom (engl. *pulmonary embolism*, PE) (24 muških bolesnika; 14 ženskih bolesnika) koji su sačinjavali 5 dobnih kohorti, s rakom (N=26) i bez raka (N=12). Ukupno je 26 bolesnika dovršilo ispitivanje, a 12 bolesnika je prije vremena prestalo sudjelovati u ispitivanju (4 bolesnika zbog štetnih događaja, 3 bolesnika su povukla pristanak, a 5 bolesnika zbog drugih razloga). Bolesnici su bili liječeni dalteparinom dva puta na dan u trajanju do 3 mjeseca, s početnim dozama određenim prema dobi i tjelesnoj težini te primjenom prilagodbe doze povećanjem od 25 IU/kg.

Djelotvornost liječenja u smislu regresije, progresije, povlačenja ili izostanka promjene u kvalificirajućoj venskoj tromboemboliji procijenjena je metodama oslikavanja kod probira i na kraju ispitivanja.

Nakon dovršetka ispitivanja (N=34) 21 (61,8%) bolesnik postigao je povlačenje kvalificirajuće venske tromboembolije; u 7 (20,6%) bolesnika pojavila se regresija, u 2 (5,9%) bolesnika nije bilo promjena, u nijednog od bolesnika nije zabilježena progresija, dok 4 (11,8%) bolesnika nisu podnijeli podatke za ovu analizu. Nadalje se u 1 (2,9%) bolesnika pojavila nova venska tromboembolija tijekom ispitivanja. Medijani doza dalteparina (IU/kg) koji su bili potrebni za postizanje terapijske razine anti-Xa (0,5 do 1,0 IU/ml) tijekom 7-dnevnog razdoblja prilagodbe doze navedeni su u tablici 7. Terapijske razine anti-Xa (0,5 do 1,0 IU/ml) bile su postignute u roku od (srednja vrijednost) 2,6 dana. Slučajevi krvarenja u bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka (N=38) uključivali su 1 (2,6%) slučaj velikog krvarenja; 0 (0%) klinički značajnih slučajeva krvarenja koji nisu bili veliki; 16 (42,1%) slučajeva manjih krvarenja, dok u 14 (36,8%) bolesnika nije bio zabilježen nijedan slučaj krvarenja.

Tablica 7. Medijan doza održavanja dalteparina (IU/kg) nakon prilagodbe doze (primjenom povećanja od 25 IU/kg) povezan s terapijskom razinom anti-Xa (0,5 do 1,0 IU/ml) prema dobnoj kohorti (N=34)

| Dobna kohorta | N | Medijan doze (IU/kg) |
|---|----|----------------------|
| 0 do manje od 8 tjedana | 0 | N/A |
| Više od ili jednako 8 tjedana do manje od 2 godine | 2 | 208 |
| Više od ili jednako 2 godine do manje od 8 godina | 8 | 128 |
| Više od ili jednako 8 godina do manje od 12 godina | 7 | 125 |
| Više od ili jednako 12 godina do manje od 19 godina | 17 | 117 |

Prospektivno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje procjenjivalo je trajanje terapije za trombozu u 18 djece (od 0 do 21 godine) koji su primali antikoagulantnu terapiju dalteparinom dva puta na dan i određivalo dozu dalteparina po kilogramu koja je potrebna za postizanje razine anti-Xa od 0,5 do 1,0 IU/ml od 4 do 6 sati nakon doze, prema dobnim skupinama (unaprijed definiranim kao dojenčad < 12 mjeseci, djeca 1 – < 13 godina i adolescenti 13 – < 21 godinu).

Rezultati dobiveni iz ovog ispitivanja pokazuju da je medijan (raspon) terapijskih doza prema dobnim skupinama bio sljedeći: dojenčad (n=3), 180 IU/kg (146 – 181 IU/kg); djeca (n=7), 125 IU/kg (101 – 175 IU/kg) i adolescenti (n=8), 100 IU/kg (91 – 163 IU/kg).

Retrospektivna analiza procijenila je kliničke i laboratorijske ishode profilaktičke i terapijske primjene dalteparina u djece (0 – 18 godina) u jednoj ustanovi (klinika Mayo) za liječenje venske tromboembolije od 1. prosinca 2000. do 31. prosinca 2011.

Procijenjeni su podaci o liječenju za ukupno 166 bolesnika, uključujući 116 bolesnika koji su primali profilaktičke doze dalteparina i 50 bolesnika koji su primali terapijske doze. Među 50 bolesnika koji su primali terapijske doze, jednom ili dva puta na dan, spadalo je i 13 bolesnika mlađih od 1 godine i 21 bolesnik sa zloćudnim bolestima. Rezultati su pokazali da je bolesnicima mlađim od 1 godine bila potrebna značajno veća doza temeljena na tjelesnoj težini kako bi se postigle terapijske razine anti-Xa, u usporedbi s djecom (1 – 10 godina) ili adolescentima (> 10 – 18 godina) (srednja vrijednost jedinica doze/kg/dan; 396,6 naspram 236,7 odnosno 178,8, $p < 0,0001$).

Od 50-ero djece liječene u sklopu ovog retrospektivnog ispitivanja 17 njih su bili dojenčad mlađa od 2 godine (srednja dob je iznosila 6 mjeseci; 10/17 muške djece). Većina dojenčadi (12/17) primala je dva puta na dan srednju početnu dozu dalteparina od 151 IU/kg; (raspon 85 – 174 IU/kg); 5 dojenčadi primalo je slične doze samo jedanput na dan. 17-ero dojenčadi liječeno je 1 do 3 mjeseca (medijan od 2 mjeseca), dok se venska tromboembolija povukla u 82 %; nijedno od navedene djece nije dobilo komplikacije krvarenja ili nuspojave povezane s dalteparinom.

Profilaksa venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika

U prospektivnom ispitivanju (Nohe i suradnici, 1999.) 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 (32 muških bolesnika, 16 ženskih bolesnika; od prijevremeno rođenih od 31 tjedan starosti do 18-godišnjaka). Osmero djece s čimbenicima rizika za trombozu (pretilost, manjak proteina C, rak) primalo je dalteparin za profilaksu imobilizacije i 2 za profilaksu “visokog rizika” nakon operacije na srcu (skupina I). Trideset šestoro djece primalo je dalteparin terapijski nakon arterijskih ili venskih tromboembolijskih događaja (skupine II-IV). U terapijskoj skupini je 8/36 djece (22%) bilo liječeno dalteparinom za profilaksu reokluzije nakon uspješne trombolitičke terapije (skupina II), 5/36 (14%) nakon inferiorne neuspješne trombolitičke terapije s rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena ili urokinazom (skupina III) i 23/36 (64%) za primarnu antitrombotičku terapiju zbog kontraindikacija za trombolizu (skupina IV).

U ovom je ispitivanju 10 bolesnika koji su primali dalteparin za tromboprofilaksu trebalo dozu održavanja od 95 ± 52 IU/kg supkutano jednom na dan kako bi se postigla razina anti-Xa od 0,2 do 0,4 IU/ml tijekom razdoblja od 3 do 6 mjeseci. Nijedan se tromboembolijski događaj nije pojavio u 10 bolesnika koji su primali dalteparin za tromboprofilaksu.

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

Farmakokinetika dalteparina primijenjenog dva puta na dan supkutano, izmjerena kao anti-faktor Xa aktivnost, očitovala se u 89 pedijatrijskih ispitanika sa ili bez raka iz dva klinička ispitivanja i 1 opservacijskog ispitivanja. Farmakokinetika dalteparina opisana je modelom s 1 odjeljkom s linearnom apsorpcijom i eliminacijom te su farmakokinetički parametri prikazani u tablici 8. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, klirens (CL/F) se smanjivao s povećanjem dobi, dok je volumen distribucije u ravnotežnom stanju (V_d/F) ostao sličan. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije povećavala se s dobi.

Tablica 8. Farmakokinetički parametri dalteparina u pedijatrijskoj populaciji

| Parametar | Od rođenja do < 8 tjedana | ≥ 8 tjedana do < 2 godine | ≥ 2 godine do < 8 godina | ≥ 8 godina do < 12 godina | ≥ 12 godina do < 19 godina |
|--|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Broj bolesnika (N) | 6 | 13 | 14 | 11 | 45 |
| Medijan dobi (raspon) (godine) | 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) |
| Izvedena srednja vrijednost (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) |
| Izvedena srednja vrijednost (SD) V _d /F (ml/kg) | 181 (15,3) | 175 (55,3) | 160 (25,6) | 165 (27,3) | 171 (38,9) |
| Izvedena srednja vrijednost (SD) t _{½β} (h) | 2,25 (0,173) | 3,02 (0,688) | 4,27 (1,05) | 5,11 (0,509) | 6,28 (0,937) |

CL=klirens (engl. *clearance*); F=apsolutna bioraspoloživost; SD=standardna devijacija; t_{½β}=poluvijek eliminacije; V_d=volumen distribucije.

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 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju:
voda za injekcije
natrijev klorid
razrijeđen natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
razrijeđena 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

| |
|--|
| <p style="text-align: center;">H A L M E D 20 - 11 - 2024 ODOBRENO</p> |
|--|

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.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za miješanje Fragmina 10000 IU (anti-faktor Xa) u 1 mL s izotoničnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/mL) ili izotoničnom otopinom glukoze (50 mg/mL) u 500 mL staklenim bocama za infuziju i 500 mL plastičnim spremnicima do 72 sata, uz čuvanje na temperaturi 20°C-22°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim ako način otvaranja i razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Fragmin injekcije: Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Nema posebnih mjera čuvanja za Fragmin 2500 IU / ml, u bočici od 4 ml.

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 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju:

- Bočice od stakla tipa I sa zatvaračem od bromobutilne gume i aluminijskom kapicom s polipropilenskim poklopcem (*flip-off*) na otkidanje (10 bočica).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kada je potrebno razrjeđivanje do koncentracije od 2500 IU/ml, Fragmin se može razrijediti s otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) ili otopinom glukoze (50 mg/ml) u obliku infuzije u staklenoj bočici ili plastičnom spremniku. Za tablicu razrjeđivanja vidjeti dio 4.2.
Preporučeno je odmah iskoristiti otopinu kada se razrijedi (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

| |
|----------------|
| H A L M E D |
| 20 - 11 - 2024 |
| ODOBRENO |

Opsežne upute za primjenu lijeka Fragmin navedene su u dijelu 3. upute o lijeku.

Kako ubrizgati lijek Fragmin

Fragmin se ubrizgava pod kožu (supkutano). U ovom dijelu upute o lijeku objašnjeno je na koji način trebate ubrizgati lijek Fragmin sami sebi ili svom djetetu. Trebate slijediti ove upute samo nakon što Vas je liječnik obučio za ubrizgavanje lijeka. Ako niste sigurni što trebate napraviti, odmah se obratite svom liječniku. Trebate ubrizgati (ili dati) dozu lijeka Fragmin u vrijeme koje Vam je preporučio liječnik.

Kada je potrebno razrijediti lijek Fragmin prije njegove primjene u djece, razrjeđivanje treba obaviti zdravstveni radnik. Trebate slijediti upute svog liječnika o tome kada i kako je potrebno ubrizgati razrijeđeni lijek koji ste dobili.

Molimo slijedite korake objašnjene u nastavku

1. korak: Način pripreme Vaše štrcaljke za ubrizgavanje ovisit će o konkretnom pakiranju lijeka Fragmin koje ćete koristiti.

Za bočicu slijedite upute u dijelu A

Za napunjene štrcaljke bez klopke za iglu slijedite upute u dijelu B.

Za napunjene štrcaljke s klopkom za iglu slijedite upute u dijelu C.

Dio A: Ako primjenjujete lijek Fragmin iz bočice:

Prikupite predmete koji će Vam biti potrebni: bočicu, štrcaljku, jastučić natopljen alkoholom ili sapun i vodu. Bočica, štrcaljka i igla imaju zaštitne poklopce. Aluminijska kapica s plastičnim poklopcem na otkidanje na bočici može se rotirati; to je normalno. Provjerite jesu li svi poklopci čvrsto pričvršćeni i, ako nisu pravilno pričvršćeni, nemojte ih koristiti. Ako je igla savijena, nemojte je koristiti.

Prije nego počnete pobrinite se da znate koju količinu ćete ubrizgati. Vaš liječnik Vas je trebao uputiti koja je odgovarajuća količina otopine koju treba primijeniti. Ako Vam liječnik nije dao te upute, obratite mu/joj se.

Pripremite dozu lijeka: Uklonite plastični poklopac s vrha bočice (ako je tamo). Nemojte uklanjati gumeni čep ili aluminijsku kapicu oko vrha bočice. Očistite gumeni čep bočice s jastučićem natopljenim alkoholom. Nakon čišćenja nemojte dodirivati čep rukama ili dozvoliti da dodirne bilo kakvu površinu (pogledajte slike 1 i 2).

Slika 1

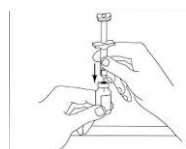


Slika 2



Izvučite točnu dozu iz bočice: Izvadite štrcaljku iz plastičnog ili papirnato pokrova. Uklonite poklopac koji pokriva iglu. Pazite da ne dotaknete iglu. Stavite bočicu u uspravan položaj, pritisnite iglu ravno prema dolje pod kutom od 90 stupnjeva u čep bočice. Pazite da ne savinete iglu (pogledajte sliku 3).

Slika 3



Preokrenite bočicu gornjim dijelom prema dolje i pazite da igla ostane pričvršćena na štrcaljku u bočici. Igla i štrcaljka će biti usmjerene prema gore (pogledajte sliku 4).

Slika 4



Pazite da vršak igle bude potpuno uronjen u lijek. Povucite klip štrcaljke natrag do točne doze lijeka provjeravajući oznake razine doze navedene sa strane na tijelu štrcaljke (pogledajte sliku 5).

Slika 5



Držite bočicu okrenutu gornjim dijelom prema dolje tako da je igla u bočici usmjerena prema gore. Kucnite štrcaljku ili je „kvrnite“ vršcima prstiju. To pomaže da se mjehurići pomaknu na vrh štrcaljke (pogledajte sliku 6).

Slika 6



Kada mjehurići dospiju na vrh štrcaljke, lagano potisnite klip kako biste izbacili mjehuriće iz štrcaljke natrag u bočicu. Polagano ponovno povucite natrag klip štrcaljke do točne doze, izbjegavajući mjehuriće.

Nakon što ste uklonili mjehuriće, provjerite količinu lijeka u štrcaljki koristeći se oznakama doze sa strane na tijelu štrcaljke kako biste bili sigurni da imate točnu dozu.

Sada ste spremni za ubrizgavanje. Nastavite s 2. korakom.

Dio B: Ako koristite napunjenu štrcaljku bez klopke za iglu:

Uklonite poklopac sa štrcaljke. Vidjet ćete mjehurić zraka u štrcaljki. Trebao bi biti u dijelu štrcaljke najbližem klipu i ne smije se istisnuti prije ubrizgavanja.

Sada ste spremni za ubrizgavanje. Nastavite s 2. korakom.

Dio C: Ako koristite napunjenu štrcaljku s klopkom za iglu:

Sigurnosni sustav klopke za iglu posebno je osmišljen kako bi pomogao spriječiti nezgode s iglom nakon ispravne primjene lijeka Fragmin. Sastoji se od plastične sigurnosne naprave koja je pričvršćena na naljepnicu koja je zalijepljena na štrcaljku. Koristi se za sprječavanje nehotičnih probijanja nakon pravilnog ubrizgavanja lijeka Fragmin. Klopka za iglu se sastoji od plastičnog priključka (hvataljke) koji leži paralelno uz iglu, čvrsto pričvršćen za naljepnicu na tijelu štrcaljke

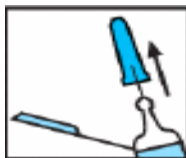
Kako bi se sigurnosni sustav aktivirao, potrebno je obaviti sljedeće postupke: podignite štrcaljku, uhvatite vrh plastične hvataljke za iglu i savijte je dalje od zaštite (pogledajte sliku 1).

Slika 1



Uklonite sivi gumeni pokrov tako da ga povučete ravno (pogledajte sliku 2).

Slika 2



Primijetiti ćete mjehurić zraka u štrcaljki. Treba biti ondje i možete ga ignorirati. Važno je da još ne potiskujete klip jer se u tom slučaju može izgubiti nešto lijeka. Mjehurić zraka u jednokratnim štrcaljkama ne smije se istisnuti prije ubrizgavanja jer to može dovesti do gubitka lijeka i samim time do smanjene doze.

Sada ste spremni za ubrizgavanje. Nastavite s 2. korakom.

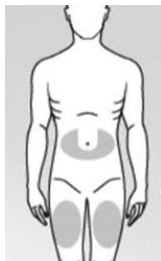
2. korak: Odabir i priprema područja za potkožno ubrizgavanje

Odaberite jedno od preporučenih područja za ubrizgavanje prikazanih u nastavku (pogledajte zasjenjena područja na slici 3):

Područje oko pupka u obliku slova „U“.

Bočne strane sredine bedara.

Slika 3

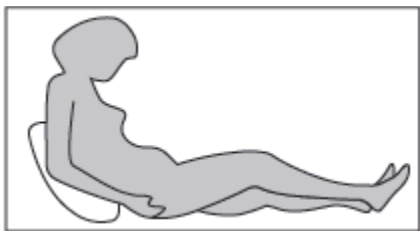


- Svaki put prilikom davanja doze koristite drugo područje za ubrizgavanje.
- Ne ubrizgavajte u područja na kojima je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima.
- Ako Vi ili Vaše dijete imate psorijazu, ne ubrizgavajte direktno u nikakve uzdignute, zadebljane, crvene ili ljuskave mrlje na koži („psorijatične kožne lezije“).
- Operite i osušite ruke.
- Očistite područje za ubrizgavanje s novim jastučićem natopljenim alkoholom kružnim pokretima. Ostavite kožu da se dobro osuši. Nemojte opet dodirivati ovo područje prije ubrizgavanja.

3. korak: Postizanje pravilnog položaja

Vi ili Vaše dijete trebate sjediti ili ležati prilikom potkožnog ubrizgavanja. Ako sami sebi ubrizgavate lijek, sjednite udobno tako da možete vidjeti svoj trbuh (pogledajte sliku 4).

Slika 4



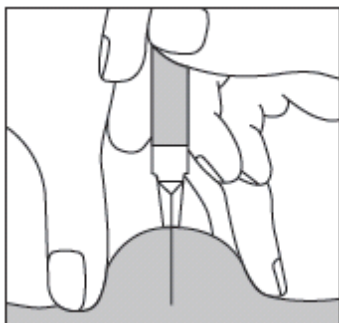
4. korak:

Uz pomoć palca i kažiprsta odignite nabor kože jednom rukom. Drugom rukom držite štrcaljku kao olovku. To će biti mjesto za ubrizgavanje.

5. korak:

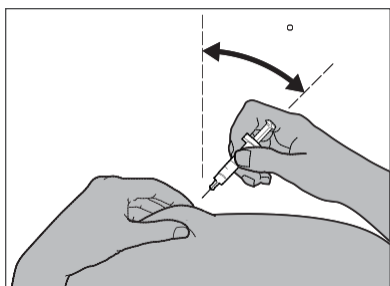
Ako ubrizgavate lijek Fragmin odrasloj osobi ili Vama samima, držite štrcaljku iznad nabora kože okomito (tj. vertikalno kao na grafičkom prikazu, a ne pod kutom). Uvedite iglu u kožu dok igla ne bude potpuno pod kožom (pogledajte sliku 5).

Slika 5



Ako ubrizgavate lijek Fragmin djetetu, potisnite iglu da potpuno uđe pod kožu brzim, kratkim pokretom, pod kutom od između 45° i 90° (pogledajte sliku 6).

Slika 6



6. korak:

Potisnite klip cijelom dužinom prema dolje polaganom, ravnomjernom brzinom kako biste dali točnu dozu. Nastavite stiskati nabor kože dok ubrizgavate te kad završite oslobodite nabor kože i izvadite iglu.

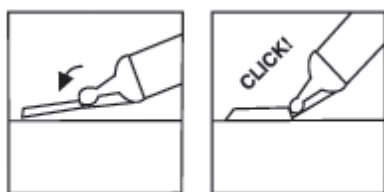
Ako krv curi na mjestu ubrizgavanja, lagano ga pritrsnite. Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja jer to može potaknuti nastajanje modrica.

Držite komadić vate pritrsnut na mjesto ubrizgavanja 10 sekundi. Može se pojaviti lagano krvarenje. Ne trljajte mjesto ubrizgavanja. Možete staviti zavoj na mjesto ubrizgavanja.

7. korak: Ako Vaša štrcaljka ima klopku za iglu, aktivirajte klopku za iglu

Postavite plastičnu hvataljku na tvrdu, stabilnu površinu i s jednom rukom zaokrenite tijelo štrcaljke prema gore gurajući iglu u hvataljku u kojoj će se zaglaviti.

Nastavite savijati iglu dok štrcaljka ne premaši kut od 45 stupnjeva u odnosu na ravnu površinu kako bi postala trajno neuporabljiva.



8. korak:

Bacite štrcaljku i iglu u spremnik za oštre predmete. Čuvajte kantu s oštrim predmetima dalje od dosega drugih ljudi. Kada je kanta s oštrim predmetima skoro puna, zbrinite je prema uputama ili se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

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 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju: HR-H-444888961

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2023. (Fragmin 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju)

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. studenoga 2024.

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 20 - 11 - 2024 |
| ODOBRENO |