

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fragmin[®], 10000 i.j./mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: dalteparin-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: dalteparin-natrijum.

Jedna ampula sa 1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 10000 i.j. (anti-faktor Xa) dalteparin-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan ili bleđožut rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

1. Lečenje venske tromboembolije (tromboza dubokih vena i embolija pluća ili oboje).
2. Prevencija koagulacije u ekstrakorporalnom sistemu tokom hemodijalize i hemofiltracije kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega ili akutnim oboljenjem bubrega.
3. Prevencija tromboze kod pacijenata podvrgnutih hirurškim zahvatima (preoperativno i postoperativno).
4. Prevencija tromboze proksimalnih dubokih vena kod pacijenata sa ograničenom pokretljivošću koja je posledica nekog medicinskog oboljenja, uključujući, ali ne ograničavajući se na: kongestivnu srčanu insuficijenciju (NYHA klasa III ili IV), akutnu respiratornu insuficijenciju ili akutnu infekciju; takođe kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj venske tromboembolije kao što su: starost preko 75 godina, gojaznost, maligno oboljenje ili podaci o venskoj tromboemboliji u anamnezi.
5. Lečenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez Q-talasa (nestabilna bolest koronarnih arterija), primenjeno istovremeno sa acetisalicilnom kiselinom.
Fragmin se može koristiti duže od 8 dana kod pacijenata koji čekaju na angiografiju i druge revaskularizacione procedure (videti odeljak 5.1).
6. Pacijenti sa solidnim tumorima: Produžena terapija simptomatske venske tromboembolije (VTE) i prevencija njenog ponovnog javljanja.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučeno doziranje kod odraslih

1. Lečenje venske tromboembolije (tromboza dubokih vena i embolija pluća ili oboje)

Dalteparin se primenjuje supkutano kao pojedinačna dnevna doza ili podeljeno u dve doze.

(a) Primena jednom dnevno

200 i.j./kg telesne mase primeniti supkutano jednom dnevno. Praćenje antikoagulantnog efekta nije neophodno. Maksimalna dnevna doza ne treba da prelazi 18000 i.j.

(b) Primena dvaput dnevno

Primenjuje se doza od 100 i.j./kg telesne mase supkutano dva puta dnevno kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja. Praćenje efekta terapije uglavnom nije potrebno, ali može da se sprovede primenom funkcionalne metode anti-faktor Xa. Uzorci se uzimaju kod maksimalnih koncentracija leka u plazmi (3-4 sata posle supkutane injekcije). Preporučene koncentracije u plazmi su između 0,5-1,0 i.j. (anti-faktor Xa)/mL.

Istovremena antikoagulantna terapija sa oralnim antagonistima vitamina K se može početi odmah. Kombinovanu terapiju treba nastaviti sve dok nivoi protrombinskog kompleksa (faktor II, VII, IX i X) ne padnu na fiziološke vrednosti. Za ovo je potrebno bar 5 dana kombinovane terapije.

2. Prevencija koagulacije tokom hemodijalize i hemofiltracije

Doziranje kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega kod kojih ne postoji dodatni rizik od krvarenja je sledeće:

(a) Hemodijaliza i hemofiltracija koja traje duže od 4 sata

Intravenskom bolus injekcijom daje se 30-40 i.j. (anti-faktor Xa)/kg telesne mase nakon čega se nastavlja intravenska infuzija u dozi od 10-15 i.j. (anti-faktor Xa)/kg telesne mase/sat.

(b) Hemodijaliza i hemofiltracija koja traje kraće od 4 sata

Kao što je navedeno u tekstu iznad ili pojedinačna intravenska bolus injekcija od 5000 i.j. (anti-faktor Xa).

Nivo anti-faktor Xa u plazmi treba da bude u opsegu 0,5-1,0 i.j. (anti-faktor Xa)/mL, bilo da hemodijaliza ili hemofiltracija traju kraće ili duže od 4 sata.

Doziranje kod pacijenata sa akutnom ili hroničnom insuficijencijom bubrega i visokim rizikom od krvarenja je sledeće:

Intravenskom bolus injekcijom daje se 5-10 i.j. (anti-faktor Xa)/kg telesne mase, nakon čega se nastavlja intravenska infuzija u dozi od 4-5 i.j. (anti-faktor Xa)/kg telesne mase/sat.

Nivo anti-faktor Xa u plazmi treba da bude u opsegu 0,2-0,4 i.j. (anti-faktor Xa)/mL.

Ukoliko se praćenje antikoagulantnog efekta leka Fragmin smatra neophodnim, preporučuje se primena pogodne hromogene metode za određivanje aktivnosti anti-faktor Xa. Ovo je važno jer lek Fragmin ima samo umeren uticaj na produženje vremena koagulacije u testovima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT) i trombinskog vremena.

3. Prevencija tromboze kod pacijenata podvrgnutih hirurškim zahvatima (preoperativno i postoperativno)

Hirurška tromboprofilaksa kod pacijenata sa umerenim rizikom od tromboze: 2500 i.j. supkutano 1-2 sata pre operacije i kasnije 2500 i.j. supkutano svako jutro posle operacije dok god traje imobilizacija (uglavnom 5-7 dana, ili duže).

Hirurška tromboprofilaksa kod pacijenata sa visokim rizikom od tromboze: 2500 i.j. supkutano 1-2 sata pre operacije i 2500 i.j. supkutano 8-12 sati nakon operacije. Narednih dana se primenjuje 5000 i.j. supkutano svako jutro.

Alternativno se može primeniti 5000 i.j. supkutano veče pre operacije i 5000 i.j. supkutano svake sledeće večeri.

Terapiju treba nastaviti dok god traje imobilizacija (uglavnom 5-7 dana, ili duže).

Produžena tromboprofilaksa kod hirurške zamene kuka: 5000 i.j. supkutano veče pre operacije i 5000 i.j. supkutano svako sledeće veče. Terapiju treba nastaviti u toku 5 postoperativnih nedelja.

Ukoliko se ne preporučuje preoperativna primena dalteparina, kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja za vreme intervencije, lek Fragmin se može primeniti nakon operacije (videti odeljak 5.1).

4. Prevencija tromboze dubokih vena kod pacijenata sa ograničenom pokretljivošću koja je posledica nekog medicinskog oboljenja

Preporučena doza dalteparin-natrijuma je 5000 i.j. supkutano jednom dnevno. Terapija dalteparinom treba da traje do 14 dana.

5. Nestabilna bolest koronarnih arterija

Primenjuje se doza od 120 i.j./kg telesne mase supkutano svakih 12 sati do 8 dana, prema proceni ordinirajućeg lekara. Maksimalna doza je 10000 i.j./12 sati.

Kod pacijenata kojima je potrebna terapija duže od 8 dana, dok čekaju na sprovođenje procedure angiografije/revaskularizacije, preporučuje se primena fiksne doze od 5000 i.j. (žene < 80 kg i muškarci < 70 kg), odnosno 7500 i.j. (žene ≥ 80 kg i muškarci ≥ 70 kg) supkutano svakih 12 sati. Preporučuje se da se ovakav tretman primenjuje sve do dana kada se planira sprovođenje procedure revaskularizacije (perkutana koronarna transluminalna angioplastika [PTCA] ili premošćavanje koronarne arterije graftom [CABG]), pri čemu ukupno lečenje ne treba da bude duže od 45 dana.

6. Pacijenti sa solidnim tumorima: Produžena terapija simptomatske venske tromboembolije (VTE) i prevencija njenog ponovnog javljanja

1. mesec

Lek Fragmin se primenjuje u dozi od 200 i.j./kg ukupne telesne mase, supkutano jednom dnevno tokom prvih 30 dana terapije. Ukupna dnevna doza ne bi trebalo da prelazi 18000 i.j.

| Telesna masa (kg) | Doza (i.j.) |
|-------------------|-------------|
| < 46 | 7500 |
| 46 - 56 | 10000 |
| 57 - 68 | 12500 |
| 69 - 82 | 15000 |
| 83 i više | 18000* |

* Maksimalna doza od 18000 i.j. primenjivana je kod pacijenata telesne mase do 132 kg u CLOT studiji.

U slučaju trombocitopenije izazvane hemioterapijom, dozu leka Fragmin potrebno je prilagoditi na sledeći način:

- Kod pacijenata koji primaju lek Fragmin, a kod kojih broj trombocita iznosi između 50000 i 100000/mm³, dnevnu dozu leka Fragmin potrebno je umanjiti za 2500 i.j. sve dok se broj trombocita ne poveća do ≥100000/mm³.
- Kod pacijenata koji primaju lek Fragmin, a kod kojih broj trombocita iznosi <50000/mm³, terapiju lekom Fragmin treba prekinuti sve dok se broj trombocita ne poveća preko 50000/mm³.

2. – 6. mesec

Lek Fragmin treba primenjivati u dozi od oko 150 i.j./kg, supkutano, jednom dnevno, pomoću napunjenog injekcionog šprica i u skladu sa dole navedenom tabelom.

| Telesna masa (kg) | Doza (i.j.) |
|-------------------|-------------|
| ≤56 | 7500 |
| 57 - 68 | 10000 |
| 69 - 82 | 12500 |

| | |
|---------|-------|
| 83 - 98 | 15000 |
| ≥99 | 18000 |

Preporučeno trajanje terapije iznosi 6 meseci (uključujući prvi mesec terapije lekom Fragmin). Celishodnost nastavka terapije nakon ovog perioda biće procenjena na osnovu individualnog odnosa koristi/rizika, naročito uzimajući u obzir progresiju karcinoma. U CLOT studiji nema dostupnih podataka o terapijskoj primeni dalteparina u trajanju duže od 6 meseci.

U slučaju trombocitopenije izazvane hemioterapijom, dozu leka Fragmin potrebno je prilagoditi na sledeći način:

- Doziranje leka Fragmin treba prekinuti kada je broj trombocita $< 50000/\text{mm}^3$ sve dok broj trombocita ne dostigne vrednosti veće od $50000/\text{mm}^3$.
- Kada je broj trombocita između 50000 i $100000/\text{mm}^3$, dozu leka Fragmin treba smanjiti prema dole navedenoj tabeli, u zavisnosti od telesne mase pacijenta. Kada broj trombocita dostigne vrednosti $\geq 100000/\text{mm}^3$, terapiju lekom Fragmin treba primeniti u punoj dozi.

| Telesna masa (kg) | Predviđena doza leka Fragmin (i.j.) | Umanjena doza leka Fragmin (i.j.) |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| ≤56 | 7500 | 5000 |
| 57 – 68 | 10000 | 7500 |
| 69 – 82 | 12500 | 10000 |
| 83 – 98 | 15000 | 12500 |
| ≥99 | 18000 | 15000 |

Insuficijencija bubrega:

U slučaju značajne insuficijencije bubrega, definisane klirensom kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$, dozu leka Fragmin potrebno je prilagoditi na osnovu aktivnosti anti-faktora Xa. Ukoliko je nivo anti-faktora Xa ispod željenog opsega, dozu leka Fragmin potrebno je povećati, odnosno tu dozu treba smanjiti ukoliko je nivo anti-faktora Xa iznad željenog opsega, a određivanje nivoa anti-faktora Xa potrebno je ponoviti nakon 3-4 nove doze. Ovo prilagođavanje doze potrebno je ponavljati sve dok se ne postigne željeni nivo anti-faktora Xa.

Kao pokazatelj, na osnovu podataka dobijenih u CLOT studiji, zabeležene srednje vrednosti (min, max) između 4 i 6 sati nakon primene kod pacijenata bez teške bubrežne insuficijencije iznosile su 1,11 i.j. (anti-faktora Xa)/mL (0,6; 1,88) prve nedelje i 1,03 i.j. (anti-faktora Xa)/mL (0,54; 1,70) četvrte nedelje primene dalteparina u dozi od 200 i.j./kg jednom dnevno. Aktivnost anti-faktora Xa određivana je hromogenom metodom.

Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, preporučuje se primena leka Fragmin dva puta dnevno (ovaj režim doziranja je detaljno opisan u okviru podnaslova „Lečenje venske tromboembolije”).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene dalteparin-natrijuma kod dece nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su prikazani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Praćenje anti-faktor Xa nivoa kod dece

Kod određenih populacija pacijenata koji primaju lek Fragmin, kao što su deca, treba razmotriti određivanje maksimalne vrednosti anti-faktor Xa nivoa približno 4 sata nakon primenjene doze. Kod terapije koja uključuje primenu leka jednom dnevno, maksimalne vrednosti anti-faktor Xa nivoa generalno treba održavati između $0,5$ i $1,0 \text{ i.j./mL}$, izmereno 4 sata nakon primenjene doze. U slučajevima fiziološki slabe ili promenljive bubrežne funkcije, kao što je slučaj kod novorođenčadi, potrebno je intenzivno praćenje anti-faktor Xa nivoa. Kod profilaktičke primene vrednosti anti-faktor Xa nivoa generalno treba održavati između $0,2$ i $0,4 \text{ i.j./mL}$.

Kao i kod drugih antitrombotičkih lekova, prilikom primene leka Fragmin postoji rizik od sistemskog krvarenja. Primenu leka Fragmin u visokim dozama kod nedavno operisanih pacijenata treba sprovoditi sa oprezom. Nakon započinjanja terapije pacijente treba pažljivo pratiti da bi se uočile komplikacije povezane sa krvarenjem. Praćenje obuhvata redovne fizikalne preglede, intenzivno praćenje hirurške drenaže i periodično merenje nivoa hemoglobina, kao i određivanje anti-faktora Xa.

Stariji pacijenti

Lek Fragmin se može bezbedno primeniti kod starijih pacijenata bez potrebe za prilagođavanjem doze.

Način primene

Supkutana injekcija se daje u anterolateralni ili posterolateralni predeo supkutanog tkiva abdomena ili u lateralni deo butine. Pacijent treba da bude opušten, a ukupna dužina igle treba da bude vertikalno uvedena, ne pod uglom, u naborani deo kože koji se dobija stiskanjem kože između palca i kažiprsta (ovaj nabor treba držati između prstiju sve vreme dok se daje injekcija).

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Fragmin je kontraindikovana u sledećim slučajevima:

- poznata preosetljivost na lek Fragmin ili druge niskomolekularne heparine i/ili heparine, npr. potvrda ili sumnja na imunološki posredovanu trombocitopeniju (tip II) izazvanu heparinom u anamnezi;
- akutni gastroduodenalni ulkus;
- cerebralno krvarenje;
- poznata hemoragijska dijateza ili druga aktivna krvarenja;
- teški poremećaji koagulacije;
- akutni ili subakutni septički endokarditis;
- hemoragijska perikardijalna efuzija i hemoragijska pleuralna efuzija;
- povrede ili operacije u području centralnog nervnog sistema, očiju ili ušiju.

Kontraindikovana je primena lokalne i/ili regionalne anestezije prilikom elektivnih hirurških zahvata kod pacijenata koji primaju visoke doze leka Fragmin u terapijske, a ne u profilaktične svrhe (kao što su visoke doze indikovane za lečenje akutne tromboze dubokih vena, plućne embolije i nestabilne bolesti koronarnih arterija).

Kod pacijenata obolelih od karcinoma sa telesnom masom manjom od 40 kg u vreme nastanka venske tromboembolije, lek Fragmin ne treba primenjivati u produženoj terapiji simptomatske VTE i prevenciji njenog ponovnog javljanja zbog nedostataka podataka.

Dalteparin ne treba primenjivati kod pacijenata koji su nedavno imali moždani udar (u poslednja 3 meseca), izuzev u slučaju sistemske embolije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ne sme se primenjivati intramuskularnim putem. Zbog rizika od pojave hematoma, treba izbegavati intramuskularnu primenu drugih lekova u slučaju kada je dvadesetčetvorčasovna doza dalteparina veća od 5000 i.j.

Primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji povećan rizik od komplikacija zbog krvarenja, npr. nakon hirurškog zahvata ili traume, hemoragijskog moždanog udara, teške insuficijencije jetre ili bubrega, trombocitopenije ili poremećaja funkcije trombocita, nekontrolisane hipertenzije, hipertenzivne ili dijabetesne retinopatije, pacijenata koji istovremeno primaju antikoagulantne/antitrombocitne lekove (videti odeljak 4.5). Takođe, potreban je oprez kod terapije visokim dozama dalteparina (doze indikovane za terapiju akutne duboke venske tromboze, plućne embolije i nestabilne bolesti koronarnih arterija).

Dostupni su ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti antitrombotičke terapije kod pacijenata sa primarnim ili metastatskim tumorima mozga kod kojih se istovremeno razvio tromboembolijski događaj. Postoji rizik od fatalnog intrakranijalnog krvarenja prilikom primene antikoagulantne terapije kod ove kategorije pacijenata. Stoga, ukoliko se razmatra terapija lekom Fragmin, terapiju je potrebno pažljivo pratiti uz redovnu ponovnu procenu zahvaćenosti mozga tumorom i drugih individualnih rizika.

Ukoliko se javi, trombocitopenija obično nastaje u roku od tri nedelje od započinjanja terapije. Stoga se preporučuje određivanje broja trombocita pre započinjanja terapije lekom Fragmin, kao i pažljivo praćenje tokom prve tri nedelje, uz redovno praćenje tokom trajanja terapije. Poseban oprez potreban je kod trombocitopenije koja se brzo razvija i teške trombocitopenije (<100000/mikrolitara) povezane sa pozitivnim ili nepoznatim rezultatima *in vitro* ispitivanja na prisustvo anti-trombocitnih antitela u prisustvu leka Fragmin ili drugih niskomolekularnih heparina i/ili heparina.

Lek Fragmin indukuje samo umereno produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT) i trombinskog vremena. Prema tome, povećanje doze na osnovu produženja APTT može dovesti do predoziranja i krvarenja. Iz tog razloga se produženje APTT može koristiti samo kao test za predoziranje.

Praćenje anti-faktor Xa nivoa

Praćenje anti-Xa nivoa kod pacijenata koji primaju Fragmin obično nije potrebno, ali ga je potrebno razmotriti kod specifičnih populacija pacijenata kao što su pedijatrijski pacijenti, pacijenti sa insuficijencijom bubrega, veoma mršavi ili preterano gojazni, trudnice ili pacijenti sa povišenim rizikom za pojavu krvarenja ili ponovne tromboze.

Tamo gde je potrebno praćenje, laboratorijski testovi koji koriste hromogeni supstrat smatraju se metodom izbora za merenje anti-faktor Xa nivoa. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT) ili trombinsko vreme ne treba primenjivati pošto su ova ispitivanja relativno neosetljiva na aktivnost dalteparina. Povećanje doze dalteparina u cilju produženja APTT može dovesti do krvarenja (videti odeljak 4.9).

Pacijentima na hroničnoj hemodijalizi koji primaju dalteparin po pravilu je ređe potrebno prilagođavanje doze i posledično ređa kontrola anti-faktor Xa nivoa. Pacijenti koji su na akutnoj hemodijalizi mogu biti nestabilniji i kod njih je potrebno intenzivnije praćenje anti-faktor Xa nivoa (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre, značajnom insuficijencijom bubrega ili trombocitopenijom izazvanom hemioterapijom može biti potrebno smanjenje doze i potrebno ih je pratiti u skladu sa tim.

Ukoliko se kod pacijenata kod kojih je potrebna trombolitička terapija javi transmuralni infarkt miokarda, to ne zahteva prekid terapije lekom Fragmin, ali može povećati rizik od krvarenja.

Pošto se niskomolekularni heparini razlikuju po individualnim karakteristikama, potrebno je izbegavati prelazak na alternativni niskomolekularni heparin. Potrebno je proveriti uputstvo za upotrebu svakog specifičnog proizvoda pošto može biti potrebna primena različitih doza.

Mogućnost zamene sa drugim antikoagulansima

Dalteparin se ne može jednostavno zameniti („jedinica za jedinicu”) sa nefrakcionisanim heparinom, drugim niskomolekularnim heparinima ili sintetskim polisaharidima. Svaki od ovih lekova se razlikuje u pogledu sirovina, procesa proizvodnje, fizičko-hemijskih, bioloških i kliničkih osobina, što uslovljava razlike u biohemijskoj identifikaciji, doziranju i verovatno kliničkoj efikasnosti i bezbednosti. Svaki od ovih lekova je jedinstven i ima specifično uputstvo za upotrebu.

Heparin može suprimirati adrenalnu sekreciju aldosterona što dovodi do hiperkalemije, naročito kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hroničnom insuficijencijom bubrega, postojećom metaboličkom acidozom, povišenim nivoom kalijuma u plazmi ili onih koji uzimaju lekove koji štede kalijum. Izgleda da

rizik od hiperkalemije raste sa produženjem trajanja terapije, ali je obično reverzibilan. Nivo kalijuma u plazmi potrebno je izmeriti pre započinjanja terapije heparinom kod pacijenata koji su pod rizikom i potom redovno pratiti, naročito ukoliko terapija traje duže od 7 dana.

Kod pacijenata koji su podvrgnuti neuroaksijalnoj anesteziji (epiduralna/spinalna anestezija) ili spinalnoj punkciji, postoji rizik od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do produžene ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja se povećava ukoliko se postoperativno primenjuju stalni epiduralni kateteri, ili se istovremeno primenjuju lekovi koji utiču na hemostazu kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), inhibitori trombocita ili drugi antikoagulansi. Rizik se takođe povećava usled traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Pacijente treba često pratiti da bi se uočili znakovi i simptomi neuroloških oštećenja kada se antikoagulansi primenjuju istovremeno sa epiduralnom/spinalnom anestezijom.

Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog ili spinalnog katetera treba odložiti 10-12 sati nakon primene tromboprolifaktičke doze dalteparina, dok kod pacijenata koji primaju visoke doze dalteparina u terapijske svrhe (100 i.j./kg – 120 i.j./kg na svakih 12 sati ili 200 i.j./kg jednom dnevno), ovaj interval treba da bude minimum 24 sata.

Ukoliko lekar, na osnovu svoje kliničke procene, odluči da primeni antikoagulantnu terapiju zajedno sa epiduralnom ili spinalnom anestezijom, potreban je izuzetan oprez i često praćenje u cilju otkrivanja bilo kakvih znakova i simptoma neurološkog oštećenja, kao što su bol u leđima, senzorni ili motorni deficiti (utrnulost i slabost u donjim ekstremitetima) i disfunkcija creva i mokraćne bešike. Medicinske sestre treba da budu obučene za otkrivanje takvih znakova i simptoma. Pacijente je potrebno uputiti da odmah obaveste medicinsku sestru ili lekara ukoliko osećaju neki od ovih simptoma.

Ukoliko se sumnja na znakove ili simptome epiduralnog ili spinalnog hematoma, hitna dijagnoza i terapija može uključivati dekompresiju kičmene moždine.

Nisu sprovedene odgovarajuće studije da bi se procenila bezbednost i efikasnost primene leka Fragmin u sprečavanju tromboze zalistaka kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima. Profilaktičke doze leka Fragmin nisu dovoljne za sprečavanje tromboze zalistaka kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima. Upotreba leka Fragmin ne može se preporučiti za ovu svrhu.

Tokom dugotrajne terapije nestabilne bolesti koronarnih arterija, npr. pre revaskularizacije, treba razmotriti smanjenje doze kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega (S-kreatinin > 150 mikromol/L).

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo u terapiji dece je ograničeno. Ukoliko se dalteparin koristi kod dece potrebno je pratiti nivo anti-faktor Xa.

Stariji pacijenti (naročito pacijenti starosti osamdeset i više godina) mogu biti pod povećanim rizikom od komplikacija vezanih za krvarenje u okviru terapijskog raspona doza. Preporučuje se pažljiv klinički nadzor.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potrebno je razmotriti mogućnost pojave sledećih interakcija sa lekom Fragmin:

(i) Pojačanje antikoagulantnog efekta od strane antikoagulantnih/antitrombocitnih lekova npr. acetilsalicilna kiselina/dipiridamol, antagonisti receptora GP IIb/IIIa, antagonisti vitamina K, NSAIL npr. indometacin, citostatici, dekstran, trombolitici, sulfinpirazon, probenecid i etakrinska kiselina.

(ii) Smanjenje antikoagulantnog efekta može se javiti prilikom istovremene primene antihistaminika, kardiotoničnih glikozida, tetraciklina i askorbinske kiseline.

Zbog toga što NSAIL i acetilsalicilna kiselina u analgetskim/antiinflamatornim dozama smanjuju stvaranje vazodilatatornih prostaglandina, i posledično protok krvi kroz bubrege i bubrežnu ekskreciju, dalteparin

treba primenjivati sa posebnom pažnjom istovremeno sa NSAIL ili acetilsalicilnom kiselinom u visokim dozama kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Međutim, ukoliko ne postoje specifične kontraindikacije, pacijenti sa nestabilnom bolesti koronarnih arterija (nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q talasa) mogu primati acetilsalicilnu kiselinu u niskim dozama.

S obzirom na to da je pokazano da heparin stupa u interakciju sa intravenski primenjenim nitroglicerinom, penicilinom primenjenim u visokim dozama, hininom i duvanom, ne može se isključiti interakcija dalteparina sa navedenim supstancama.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dalteparin ne prolazi kroz placentu. Veliki broj podataka dobijenih ispitivanjem kod trudnica (više od 1000 izloženih trudnoća) ne ukazuje na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Lek Fragmin se može primenjivati u trudnoći samo kada je to klinički indikovano.

Ukoliko se dalteparin primenjuje tokom trudnoće, najverovatnije da neće biti štetnih posledica na plod. Međutim, budući da se štetan uticaj na plod ne može u potpunosti isključiti, dalteparin treba primenjivati u trudnoći samo ukoliko za to postoji jasna indikacija.

Postoji više od 2000 publikovanih slučajeva (studije, serije slučajeva i prikazi slučajeva) o primeni dalteparina tokom trudnoće. U poređenju sa nefrakcionisanim heparinom, prijavljena je manja sklonost ka krvarenju i manji rizik od preloma usled osteoporoze. Najveća prospektivna studija „*Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*” (EthIG), u koju je bilo uključeno 810 trudnica, ispitala je metode stratifikacije rizika specifične za trudnoću (nizak, visok, veoma visok rizik za vensku tromboemboliju) uz primenu dnevnih doza dalteparina između 50 i 150 i.j./kg telesne mase (do najviše 200 i.j./kg telesne mase u pojedinačnim slučajevima). Međutim, postoji samo ograničen broj randomizovanih kontrolisanih studija primene niskomolekularnih heparina tokom trudnoće.

U istraživanjima na životinjama nisu uočena teratogena ni fetotoksična dejstva dalteparina (videti odeljak 5.3).

Epiduralna anestezija tokom porođaja apsolutno je kontraindikovana kod žena koje primaju antikoagulanse u visokim dozama (videti odeljak 4.3). Potreban je oprez prilikom lečenja pacijentkinja sa povećanim rizikom od krvarenja, npr. kod žena u perinatalnom periodu (videti odeljak 4.4). Kod trudnica tokom poslednjeg trimestra izmereno je poluvreme eliminacije dalteparin anti-faktor Xa od 4 do 5 sati.

Prijavljeni su slučajevi neuspešne terapije punim antikoagulantnim dozama niskomolekularnih heparina kod trudnica sa veštačkim srčanim zaliscima. U odsustvu jasnih informacija o doziranju, efikasnosti i bezbednosti u ovim okolnostima, ne preporučuje se upotreba leka Fragmin kod trudnica sa veštačkim srčanim zaliscima.

Dojenje

Dostupni su ograničeni podaci o izlučivanju dalteparina u mleko dojilja. U jednoj studiji na 15 dojilja (između 3. i 5. dana laktacije i 2 do 3 sata posle primanja profilaktičkih doza dalteparina), otkrivene su male količine anti-faktor Xa u mleku, vrednosti 2-8% plazma nivoa, što odgovara odnosu mleko/plazma manje od 0,025-0,224. Ispoljavanje antikoagulantnog efekta kod odojčadi je malo verovatno.

Rizik za odojče se ne može isključiti. Odluku da li treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju lekom Fragmin potrebno je doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije lekom Fragmin za majku.

Plodnost

Na osnovu dostupnih podataka iz kliničkih studija, nije zabeležen uticaj dalteparin-natrijuma na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nije uočen uticaj dalteparin-natrijuma na plodnost, kopulaciju kao ni na perinatalni i postnatalni razvoj.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Fragmin ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prijavljena kod oko 3% pacijenata koji su primali dalteparin profilaktički.

Prijavljene neželjene reakcije, koje je moguće povezati sa terapijom dalteparinom, navedene su u sledećoj tabeli prema klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti javljanja: *često* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *povremeno* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *retko* ($\geq 1/10000$).

| Klasa sistema organa | Učestalost | Neželjene reakcije |
|---|-------------------|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Često | Blaga trombocitopenija (tip I), koja je obično reverzibilna tokom terapije |
| | Nepoznato* | Imunološki posredovana trombocitopenija indukovana heparinom (tip II, sa ili bez pridruženih trombotičkih komplikacija) |
| Poremećaji imunskog sistema | Povremeno | Preosetljivost |
| | Nepoznato* | Anafilaktičke reakcije |
| Poremećaji nervnog sistema | Nepoznato* | Intrakranijalna krvarenja su zabeležena, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom |
| Kardiološki poremećaji | Nepoznato* | Tromboza veštačkih srčanih zalistaka |
| Vaskularni poremećaji | Često | Hemoragija |
| Gastrointestinalni poremećaji | Nepoznato* | Retroperitonealno krvarenje je zabeleženo, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom |
| Hepatobilijarni poremećaji | Često | Prolazno povećanje vrednosti transaminaza |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Povremeno | Urtikarija, pruritus |
| | Retko | Nekroza kože, prolazna alopecija |
| | Nepoznato* | Osip |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Često | Potkožni hematoma na mestu injekcije Bol na mestu injekcije |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije | Nepoznato* | Spinalni ili epiduralni hematoma |

*(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Rizik od krvarenja zavisi od primenjene doze. Većina krvarenja su blagog karaktera. Zabeležena su teška krvarenja, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom.

Heparin može izazvati hipoaldosteronizam koji može dovesti do povećanja kalijuma u plazmi. Retko, pojava klinički značajne hiperkalemije se može dogoditi kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i dijabetes melitusom (videti odeljak 4.4).

Dugotrajna primena heparina povezuje se sa rizikom za pojavu osteoporoze. Iako to nije primećeno u toku primene dalteparina, rizik od osteoporoze se ne može isključiti.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da je učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece slična kao kod odraslih. Bezbednost dugotrajne primene dalteparina nije ustanovljena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Protamin inhibira antikoagulantni efekat (tj. produženje APTT) indukovan lekom Fragmin. Pošto protamin sam po sebi ima inhibirajući efekat na primarnu hemostazu, treba ga koristiti samo u hitnim slučajevima.

Produženje vremena koagulacije indukovano lekom Fragmin može biti u potpunosti neutralisano protaminom, ali anti-faktor Xa aktivnost se neutrališe samo do 25-50%. 1 mg protamina inhibira efekat 100 i.j. (anti-faktor Xa) leka Fragmin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi), heparinski antikoagulansi

ATC šifra: B01AB04

Dalteparin predstavlja niskomolekularnu frakciju heparina (prosečna molekulska masa 6000 daltona, opseg između 5600 i 6400 daltona), a proizvodi se od heparin-natrijuma svinjskog porekla.

Mehanizam dejstva

Dalteparin-natrijum je antitrombotički lek, čije se dejstvo uglavnom zasniva na njegovoj sposobnosti da potencira inhibiciju faktora Xa i trombina od strane antitrombina. Ima relativno veću sposobnost potenciranja inhibicije faktora Xa nego produženja vremena zgrušavanja krvi (APTT).

Farmakodinamsko dejstvo

U poređenju sa standardnim, nefrakcionisanim heparinom, dalteparin-natrijum ima smanjeno neželjeno delovanje na funkciju i adheziju trombocita, i stoga ima samo minimalan uticaj na primarnu hemostazu. Smatra se da dalteparin-natrijum ostvaruje antitrombotički efekat i posredno, delovanjem na zid krvnih sudova ili fibrinolitički sistem.

Klinička efikasnost i bezbednost

U prospektivnoj randomizovanoj studiji sprovedenoj na 3489 pacijenata (FRISC II) sa akutnim koronarnim sindromom, rana invazivna terapijska strategija se pokazala superiornijom od neinvazivne strategije.

U naknadnoj analizi, produžena primena leka Fragmin do 45 dana, smanjila je incidenciju smrtnosti i/ili infarkta miokarda u poređenju sa placebom u grupi pacijenata sa neinvazivnom terapijom (revaskularizacija rađena samo ako je neophodna).

Upotreba leka Fragmin duže od 8 dana nije značajno smanjila incidenciju smrtnosti i/ili infarkta miokarda u poređenju sa placebom kod pacijenata kod kojih je bila kontraindikovana rana angiografija i revaskularizacija.

U randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju, kontrolisanom aktivnim komparatorom, sa 1500 pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj zameni kuka (*North American Fragmin Trial* – Severnoameričko ispitivanje leka Fragmin), i preoperativno i postoperativno primenjen Fragmin pokazao se superiornim u odnosu na varfarin (videti dole navedenu tabelu). Postojala je brojčana superiornost preoperativno primenjenog leka Fragmin u odnosu na postoperativno primenjen lek Fragmin. Stoga, kod pacijenata kod kojih je rizik od krvarenja procenjen kao prevelik za preoperativnu primenu leka Fragmin, potrebno je razmotriti druge načine smanjenja rizika od tromboembolije, poput postoperativne primene leka Fragmin.

Incidencija verifikovanih tromboembolijskih događaja u populaciji ITT za efikasnost u roku od 6 ± 2 dana nakon operacije.

| Faza 1 | Dalteparin primenjen pre-op | | Dalteparin primenjen post-op | | Varfarin | |
|-----------------|-----------------------------|------|------------------------------|------|----------|------|
| | n/N | % | n/N | % | n/N | % |
| DVT i/ili PE | 37/338* | 10,9 | 44/336* | 13,1 | 81/338 | 24,0 |
| Proksimalna DVT | 3/354 | 0,8 | 3/358 | 0,8 | 11/363 | 3,0 |

*p <0,001 u odnosu na varfarin (*Cochran-Mantel-Haenszel* test, dvostrani)

Skraćenice : n/N = broj pacijenata kod kojih se javila tromboembolija/broj pacijenata kod kojih se može proceniti efikasnost; post-op = terapija najranije 4 sata nakon hirurške intervencije; pre-op = terapija u roku od 2 sata pre hirurške intervencije; DVT- tromboza dubokih vena (engl. *Deep Venous Thrombosis*); PE – plućna embolija

U randomizovanom, placebo kontrolisanom, dvostruko slepom ispitivanju (PREVENT) na 3700 pacijenata sa akutnim medicinskim stanjima koji zahtevaju očekivan boravak u bolnici od >4 dana i sa nedavnom (<3 dana) imobilizacijom (definisano kao pacijenti uglavnom vezani za krevet kada su u budnom stanju), incidencija klinički relevantnih tromboembolijskih događaja smanjena je za 45% kod pacijenata randomizovanih da primaju Fragmin u poređenju sa onima koji su primali placebo. Incidencija događaja koji su činili primarni parametar efikasnosti iznosila je 2,77% u poređenju sa 4,96% u grupi pacijenata koja je primala placebo (razlika: -2,19; 95% interval pouzdanosti: -3,57 do -0,81; p=0,0015). Stoga, u ovom ispitivanju je zabeleženo klinički značajno smanjenje rizika od venske tromboembolije.

Randomizovana, otvorena, kontrolisana, multicentrična CLOT studija (engl. *Randomized Comparison of Low-Molecular Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for Long Term Anticoagulation in Cancer patients with Venous Thromboembolism*) poredila je dalteparin sa standardnom terapijom oralnim antikoagulansima (engl. *oral anticoagulant* – OAC) u dugoročnom lečenju venske tromboembolije (VTE) kod 676 pacijenata sa aktivnim malignitetom kod kojih se javila akutna simptomatska VTE [(DVT) i/ili plućna embolija (PE)].

Pacijenti su randomizovani u jednu od dve grupe:

- grupa koja je primala dalteparin u dozi od 200 i.j./kg/dnevno datog putem supkutanih (s.c.) injekcija (najviše 18000 i.j./dnevno) tokom 1 meseca, a zatim oko 150 i.j./kg/dnevno od 2. do 6. meseca ili
- grupa koja je primala VKA (antagoniste vitamina K) propisane tokom 6 meseci (ciljna vrednost INR 2-3), kojima je prethodio dalteparin 200 i.j./kg/dnevno, dat supkutano jednom dnevno (najviše 18000 i.j./dnevno), tokom 5 do 7 dana.

Najčešće dijagnoze bile su: tumori gastrointestinalnog trakta i pankreasa (23,7%), tumori genitourinarnog sistema (prostate, testisa, cerviksa, uterus, jajnika i mokraćne bešike) (21,5%), dojke (16,0%), pluća (13,3%). 10,4% pacijenata imalo je hematološke malignitete; 75,1% pacijenata imalo je metastatsko oboljenje.

Glavni VTE događaj bila je DVT kod skoro 70% pacijenata i PE sa ili bez DVT kod 30% pacijenata.

Primarni parametar efikasnosti bilo je vreme do prvog ponovnog javljanja simptomatske VTE (DVT i/ili PE) tokom 6 meseci.

Kod ukupno 27 pacijenata od 338 (8,0%) u grupi koja je primala dalteparin i 53 pacijenta od 338 (15,7%) u grupi koja je primala VKA javio se najmanje jedan od događaja složenog primarnog parametra efikasnosti. Značajno smanjenje rizika od 52% od ponovnog javljanja VTE u roku od 6 meseci zabeleženo je prilikom primene dalteparina (RR=0,48, 95% interval pouzdanosti [0,30-0,77], p=0,0016).

U grupi koja je primala dalteparin, kod 19 pacijenata (5,6%) javila se najmanje jedna epizoda obimnog krvarenja u poređenju sa 12 pacijenata (3,6%) u VKA grupi. Kumulativna verovatnoća pojave obimnog krvarenja tokom 6 meseci iznosila je, redom, 6,5% i 4,9%. Krvarenje bilo koje vrste javljalo se sa većom učestalošću u VKA grupi (18,5% u VKA grupi prema 13,6% u dalteparin grupi). Poređenje kumulativne verovatnoće pojave prve epizode krvarenja za ove dve terapije bilo je statistički značajno u prilog dalteparin terapije (p=0,0487).

Nije postojala značajna razlika u mortalitetu između dve grupe, u broju smrtnih slučajeva nakon 6 i 12 meseci (131 prema 137 u dalteparin grupi i 190 prema 194 u VKA grupi).

Nije postojala značajna razlika u proceni kvaliteta života između dve terapijske grupe.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti primene dalteparina kod pedijatrijske populacije. Neophodno je praćenje anti-faktor Xa nivoa kada se dalteparin primenjuje kod ove populacije pacijenata.

Najveća prospektivna studija ispitivala je efikasnost, bezbednost i odnos između doze i plazma anti-Xa aktivnosti dalteparina u profilaksi i terapiji arterijske i venske tromboze kod 48 pedijatrijskih pacijenata (Nohe i saradnici, 1999).

Nohe i saradnici (1999) demografska studija i dizajn ispitivanja

| Dizajn ispitivanja | Pacijenti | Dijagnoza | Indikacija, doza leka Fragmin, ciljne vrednosti anti-Xa, trajanje terapije | | |
|---|---|---|--|--|--|
| | | | Profilaksa: (n = 10) | Primarna terapija: (n = 25) | Sekundarna terapija: (n = 13) |
| Otvoreno ispitivanje u jednom centru; (n = 48) | <u>Uzrast:</u> 31 nedelju prevremeno rođeni do 18 godina <u>Pol:</u> 32 muški, 16 ženski | Arterijska ili venska tromboza; PVOD; PPH | 95 ± 52 anti-Xa i.j./kg s.c. jedanput dnevno; | 129 ± 43 anti-Xa i.j./kg s.c. jedanput dnevno; | 129 ± 43 anti-Xa i.j./kg s.c. jedanput dnevno; |
| | | | 0,2 do 0,4 i.j./mL | 0,4 do 1,0 i.j./mL | 0,4 do 1,0 i.j./mL |
| | | | 3-6 meseci | 3-6 meseci | 3-6 meseci |
| | | | | | |

U ovoj studiji, nije bilo tromboembolijskih događaja kod 10 pacijenata koji su primali dalteparin za tromboprofilaksu. Od 23 pacijenta koji su primali dalteparin kao primarnu antitrombotičku terapiju arterijske ili venske tromboze, kod 7/23 (30%) pacijenata zabeležena je kompletna rekanalizacija, kod 7/23 (30%) pacijenata zabeležena je parcijalna rekanalizacija, dok kod 9/23 (40%) pacijenata rekanalizacija nije zabeležena. Kod 8 pacijenata kod kojih je dalteparin primenjen kao sekundarna antitrombotička terapija nakon uspešne trombolize, rekanalizacija se održala ili čak poboljšala. Kod 5 pacijenata kod kojih je dalteparin primenjen kao sekundarna antitrombotička terapija nakon neuspešne trombolize, nije bilo rekanalizacije. Neznatna krvarenja, zabeležena kod 2/48 dece (4%), povukla su se nakon smanjenja doze. Broj trombocita kod ovih pacijenata bio je u opsegu između 37000/mikrolitru i 574000/mikrolitru. Prema proceni autora, pojava broja trombocita ispod granice normale (150000/mikrolitru) uzrokovana je imunosupresivnom terapijom. Smanjenje broja trombocita $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrednosti, koje je znak heparinom indukovane trombocitopenije tipa 2 (HIT 2), nije zabeleženo ni kod jednog pacijenta. Doze dalteparina (anti-Xa i.j./kg) potrebne za postizanje ciljne anti-Xa aktivnosti (i.j./mL) bile su obrnuto srazmerne uzrastu ($r^2 = 0,64$; $P = 0,017$; $r^2 = 0,13$; $P = 0,013$) kod obe grupe pacijenata (koji su primali lek i u profilaktičke i u terapijske svrhe). Predvidivost antikoagulantnog efekta u odnosu na doze prilagođene telesnoj masi smanjena je kod dece u odnosu na odrasle, verovatno usled izmenjenog vezivanja za proteine (videti odeljak 5.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Eliminacija

Poluvreme eliminacije nakon intravenske primene iznosi 2 sata, odnosno nakon supkutane primene 3,5-4 sata, što je dva puta duže nego kod nefrakcionisanog heparina.

Biološka raspoloživost

Biološka raspoloživost nakon supkutane injekcije iznosi oko 87% i farmakokinetika nije dozno zavisna. Poluvreme eliminacije je produženo kod uremičnih pacijenata pošto se dalteparin-natrijum primarno eliminiše putem bubrega.

Posebne populacije

Hemodijaliza

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji zahtevaju hemodijalizu, srednje terminalno poluvreme anti-faktor Xa aktivnosti nakon pojedinačne intravenske doze od 5000 i.j. dalteparina iznosilo je $5,7 \pm 2,0$ sati, tj. značajno duže od vrednosti opaženih kod zdravih dobrovoljaca; stoga, može se očekivati veća akumulacija leka kod takvih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Kod odojčadi mlađe od 2-3 meseca, odnosno <5 kg, povećana je potreba za heparinima niske molekulske mase po kg usled povećanog volumena distribucije kod ovih pacijenata. Alternativna objašnjenja povećane potrebe za heparinima niske molekulske mase po kg kod mlađe dece obuhvataju izmenjenu farmakokinetiku heparina i/ili smanjeno ispoljavanje antikoagulantne aktivnosti heparina kod dece usled smanjene koncentracije antitrombina u plazmi.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost dalteparin-natrijuma je značajno manja od akutne toksičnosti heparina. Jedini značajni nalaz, koji se dosledno javljao u studijama toksičnosti nakon supkutane primene viših doza, je lokalno krvarenje na mestu injekcije, čija je incidencija i težina dozno zavisna. Nije postojao kumulativni efekat na krvarenje na mestu injekcije.

Hemoragijska reakcija se ogledala u dozno zavisnim promenama u antikoagulantnim efektima, kao što su izmereno APTT i anti-faktor Xa aktivnost.

Zaključeno je da dalteparin-natrijum može imati osteopenični efekat u vrlo visokim koncentracijama, i da je ovaj efekat manji od onog koji ima nefrakcionisani heparin u ekvivalentnim dozama.

Rezultati nisu pokazali toksičnost po organe, nezavisno od načina primene, doza ili trajanja terapije. Nije zabeležen mutageni efekat. Nisu pokazani embriotoksični ili teratogeni efekti, kao ni uticaj na plodnost, reproduktivnu sposobnost ili peri- i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije;
Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

Lek Fragmin je kompatibilan samo sa rastvorima navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.
Nakon razblaženja rastvor za injekciju/infuziju se mora odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.
Ne čuvati u frižideru. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula sa 1 mL rastvora za injekciju/infuziju (10000 i.j./mL) – staklena ampula (zapremine 2 mL) izrađena od bezbojnog stakla tip I.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Dalteparin je kompatibilan sa izotoničnim rastvorom za infuziju natrijum-hlorida (9 mg/mL) ili izotoničnim rastvorom za infuziju glukoze (50 mg/mL) u staklenim bocama ili plastičnim kontejnerima. Kompatibilnost leka Fragmin sa drugim lekovima nije ispitana.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole 515-01-01928-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole 15.10.2001.

Datum poslednje obnove dozvole 22.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2018.