

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

**FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/0,2 ml**  
**FRAGMIN 5 000 IU (anti-Xa)/0,2 ml**  
**FRAGMIN 7 500 IU (anti-Xa)/0,3 ml**  
**FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/0,4 ml**  
**FRAGMIN 12 500 IU (anti-Xa)/0,5 ml**  
**FRAGMIN 15 000 IU (anti-Xa)/0,6 ml**  
**FRAGMIN 18 000 IU (anti-Xa)/0,72 ml**  
**FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/ml**  
**FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ml**  
**FRAGMIN 25 000 IU (anti-Xa)/ml**

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 2 500 IU, 10 000 IU, 12 500 IU alebo 25 000 IU (anti-Xa) sodnej soli dalteparínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml injekčná liekovka) obsahuje 140 mg benzylalkoholu v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 14 mg/ml benzylalkoholu.

Fragmin 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahuje 56 mg benzylalkoholu v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 14 mg/ml benzylalkoholu.

Fragmin 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml ampulka alebo injekčná liekovka) obsahuje 24,2 mg sodíka v jednej ampulke alebo injekčnej liekovke.

Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml injekčná liekovka) obsahuje 113,6 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

Fragmin 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahuje 113,6 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný až slamovo sfarbený roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba akútnej hlbkovej žilovej trombózy a pľúcnej embólie, keď nie je vhodná trombolytická liečba alebo operácia.
- Tromboprofylaxia – antikoagulácia pri mimotelovom obehu počas hemodialýzy a hemofiltrácie.
- Tromboprofylaxia v súvislosti s operáciou.

- Tromboprofylaxia u pacientov s významne zvýšeným rizikom venózneho tromboembolizmu, ktorí sú dočasne imobilizovaní v dôsledku akútneho ochorenia ako napríklad kardiálnej insuficiencie, respiračnej insuficiencie, závažných infekcií.
- Nestabilné formy ischemickej choroby srdca (nestabilná angína pectoris a non-Q infarkt myokardu).
- Liečba akútnej hĺbkovej žilovej trombózy a embólie do pľúc a predĺžená tromboprofylaxia u pacientov s nádorovým ochorením.

#### *Pediatrická populácia*

- Liečba symptomatického žilového tromboembolizmu (VTE) u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a starších.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### **1. Liečba akútnej hĺbkovej žilovej trombózy**

Injekčný roztok Fragminu sa podáva subkutánne, buď ako jedna injekcia jedenkrát denne alebo v dvoch injekciách denne.

#### *Podávanie jedenkrát denne*

200 IU/kg telesnej hmotnosti podávaných subkutánne jedenkrát denne. Nie je potrebné sledovať plazmatickú aktivitu Fragminu (anti-Xa). Maximálna jednorazová dávka nesmie prekročiť 18 000 IU, čo sa musí dodržať u pacientov s telesnou hmotnosťou > 90 kg. Dávku je možné prispôsobiť podľa dostupnosti jednorazových naplnených injekčných striekačiek podľa schémy:

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka	Jednorazová naplnená injekčná striekačka (25 000 IU/ml)
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 alebo viac	18 000 IU	0,72 ml

#### *Podávanie dvakrát denne*

U pacientov s komplikovaným trombotickým ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania sa môže podávať dávka 100 IU/kg telesnej hmotnosti subkutánne dvakrát denne. Sledovanie plazmatickej aktivity nie je obvykle nevyhnutné, ale v prípade potreby je možné sledovať aktivitu Fragminu metódou stanovovania anti-Xa. Vzorka krvi sa má odobrať 3 až 4 hodiny po subkutánnom podaní injekcie, kedy sa dosahujú maximálne plazmatické hladiny. Odporúčaná hodnota plazmatických hladín pri podávaní dvakrát denne je medzi 0,5 a 1,0 anti-Xa/ml.

Spravidla sa začne súbežne s liečbou antagonistami vitamínu K. Liečba Fragminom má pokračovať dovtedy, pokiaľ hladiny faktorov protrombínového komplexu (faktory II, VII, IX a X) neklesnú na terapeutickú hladinu. Zvyčajne je nevyhnutné, aby kombinovaná liečba trvala aspoň 5 dní.

### **2. Liečba pľúcnej embólie**

Injekčný roztok Fragmin sa podáva subkutánne jeden alebo dvakrát denne v súlade s pokynmi pre liečbu hĺbkovej žilovej trombózy. Pri dávkovaní dvakrát denne sa podáva 100 - 120 IU/kg telesnej hmotnosti za 12 hodín. Pri voľbe dávky a času podania sa majú vziať do úvahy závažnosť ochorenia a možné riziká krvácania.

Monitorovanie plazmatickej aktivity obvykle nie je nevyhnutné, ale v prípade, že je indikované, pozri časť liečba akútnej hľbokej venózneho tromboembolizmu.

### **3. Antikoagulácia pri mimotelovom obehu počas hemodialýzy a hemofiltrácie**

Dalteparín sa má podávať do artériovej strany dialyzačného prístroja alebo intravenózne.

*Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek a bez známeho rizika krvácania v anamnéze  
Hemodialýza a hemofiltrácia trvajúca maximálne 4 hodiny:*

Na začiatku procedúry sa môže podať jedna bolusová injekcia intravenózne alebo do artériovej strany mimotelového systému. Odporúčaná začiatková dávka je 5 000 IU; alternatívne, ak je to klinicky opodstatnené, sa môže použiť nižšia začiatková dávka.

Začiatkový dávkovací režim 5 000 IU vo forme jedného bolusu môže byť upravený počas ďalších sedení na základe výsledku predchádzajúcej dialýzy; dávka môže byť zvýšená alebo znížená o 500 IU alebo 1 000 IU až do dosiahnutia uspokojivého výsledku (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Alternatívne sa môže podať *i.v.* bolusová injekcia s dávkou 30 - 40 IU/kg celkovej telesnej hmotnosti s následnou *i.v.* infúziou s 10 - 15 IU/kg telesnej hmotnosti za hodinu.

*Hemodialýza a hemofiltrácia trvajúca viac ako 4 hodiny:*

*I.v. bolusová injekcia s dávkou 30 - 40 IU/kg telesnej hmotnosti s následnou i.v. infúziou s 10 - 15 IU/kg telesnej hmotnosti za hodinu.*

*Pacienti s akútnym zlyhaním obličiek alebo s vysokým rizikom krvácania*

*I.v. bolusová injekcia s dávkou 5 - 10 IU/kg telesnej hmotnosti s následnou i.v. infúziou s 4 - 5 IU/kg telesnej hmotnosti za hodinu. Títo pacienti môžu byť menej stabilní a môžu vyžadovať sledovanie hladín anti-Xa. Plazmatická hladina anti-Xa má byť v rozsahu 0,2 - 0,4 IU/ml.*

#### **4. Tromboprofylaxia v súvislosti s operáciou**

*Všeobecná chirurgia s rizikom tromboembolických komplikácií*

Dávka 2 500 IU subkutánne 1 - 2 hodiny pred operáciou a potom 2 500 IU subkutánne každé ráno. Liečba trvá do úplnej mobilizácie pacienta, všeobecne 5 - 7 dní alebo dlhšie.

*Všeobecná chirurgia s ďalšími rizikovými faktormi a elektívna operácia bedrového kĺbu*

*Existujú 3 možnosti pre začatie liečby (pozri tabuľku)*

V súvislosti s elektívnu operáciou bedrového kĺbu existujú skúsenosti s predĺženoutromboprofylaxiou Fragminom po dobu až 5 týždňov po operácii (pozri časť 5.1).

Začiatok liečby	Dávkovanie			
	10-14 hodín pred operáciou	V priebehu 2 hodín pred operáciou	4-8 hodín po operácii <sup>1</sup>	Pooperačné obdobie
Večer pred operáciou <sup>2</sup>	5000 IU	-	5000 IU	5000 IU denne
Začiatok pred operáciou – v deň operácie	-	2500 IU	2500 IU	5000 IU denne <sup>3</sup>
Začiatok po operácii	-	-	2500 IU	5000 IU denne <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Alebo neskôr, ak sa nedosiahne hemostáza.

<sup>2</sup> Injekcie sa podávajú približne v 24-hodinových intervaloch

<sup>3</sup> Injekcia v prvý pooperačný deň sa musí podať po uplynutí aspoň 6 hodín od podania predchádzajúcej dávky.

#### **5. Tromboprofylaxia**

U pacientov s významne zvýšeným rizikom venózneho trombembolizmu, ktorí sú dočasne imobilizovaní v dôsledku akútneho ochorenia, ako napríklad kardiálnej insuficiencie, respiračnej insuficiencie, závažných infekcií.

Fragmin sa podáva formou subkutánnej injekcie jedenkrát denne 5000 IU až do momentu mobilizácie pacienta v trvaní až 14 dní.

**6. Nestabilné formy ischemickej choroby srdca (nestabilná angína pectoris a non-Q infarkt myokardu)**

Podáva sa 120 IU/kg telesnej hmotnosti subkutánne dvakrát denne. Maximálna dávka je 10 000 IU/12 hodín. Liečba má trvať aspoň 6 dní alebo dlhšie, ak to ošetrojúci lekár považuje za prospešné.

U pacientov, ktorí čakajú na revaskularizáciu, sa odporúča podávať Fragmin až do dňa uskutočnenia invazívneho zákroku (PTCA a CABG). Po úvodnej stabilizácii dávkou 120 IU/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne sa podáva udržiavacia dávka 5 000 IU dvakrát denne (u žien s hmotnosťou < 80 kg a u mužov s hmotnosťou < 70 kg) alebo 7 500 IU dvakrát denne (u žien s hmotnosťou ≥ 80 kg a u mužov s hmotnosťou ≥ 70 kg). Celková dĺžka liečby nemá prevýšiť 45 dní.

Odporúča sa súbežné podávanie nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej.

**7. Liečba akútnej hĺbkovej žilovej trombózy a embólie do pľúc a predĺžená tromboprofylaxia u pacientov s nádorovým ochorením**

*1. mesiac:*

Dalteparín sa podáva v dávke 1-krát denne 200 IU/ kg telesnej hmotnosti subkutánne počas prvých 30 dní liečby. Celková denná dávka nesmie presiahnuť 18 000 IU.

*2.- 6. mesiac:*

Dalteparín sa má podať subkutánne v dávke približne 150 IU/ kg jedenkrát denne. Dávkovanie je upravené na použitie jednorazových naplnených injekčných striekačiek s fixnou dávkou podľa tabuľky nižšie.

**Tabuľka 1. Dávkovanie na 2.- 6. mesiac**

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka dalteparínu (IU)	Jednorazová naplnená injekčná striekačka (25 000 IU/ml)
≤56	7 500	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

**Redukcia dávky pri trombocytopénii následkom chemoterapie**

V klinických skúškach sa použilo nasledujúce dávkovanie:

**Trombocytopénia:** v prípade trombocytopénie s počtom trombocytov < 50 x10<sup>9</sup>/l, ktorá vznikla následkom chemoterapie, podávanie dalteparínu sa má prerušiť, až pokiaľ sa počet trombocytov nevráti nad 50 x10<sup>9</sup>/l.

V prípade, že počet trombocytov sa pohybuje medzi 50 x10<sup>9</sup>/l až 100 x10<sup>9</sup>/l, dávka dalteparínu sa má znížiť v porovnaní s bežne užívanou o 17 až 33 % v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta (pozri tabuľku 1). Len čo sa počet trombocytov vráti na ≥ 100 x10<sup>9</sup>/l, dalteparín sa má znovu podávať v plnej dávke.

**Tabuľka 2. Zníženie dávky dalteparínu pri trombocytopénii pri použití jednorazových naplnených injekčných striekačiek**

Telesná hmotnosť (kg)	Neredukovaná dávka dalteparínu (IU)	Redukovaná dávka dalteparínu (IU)	Priemerné zníženie dávky (v %)
≤56	7 500	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

Skratka: IU = International unit (medzinárodná jednotka)

**Obličkové zlyhávanie:** v prípade signifikantného obličkového zlyhávania definovaného hladinou kreatinínu vyššou ako 3-násobok hornej hranice normy, má byť dávka dalteparínu upravená tak, aby sa udržala terapeutická hladina anti-Xa 1 IU/ml (v rozmedzí od 0,5 do 1,5 U/ml) hodnotená zo vzorky krvi odobranej 4 - 6 hodín po podaní injekcie dalteparínu. Ak je hladina anti-Xa nižšia alebo vyššia ako terapeutické rozmedzie, dávka dalteparínu sa má buď zvýšiť alebo znížiť na najbližšiu vyššiu alebo nižšiu dávku dostupnú v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke. Meranie hladiny anti-Xa sa má opakovať po 3 - 4 ďalších dávkach. Táto úprava dávky sa má opakovať, až pokiaľ sa nedosiahne terapeutická hladina anti-Xa.

#### *Pediatrická populácia*

Liečba symptomatického žilového tromboembolizmu (VTE) u pediatrických pacientov vo veku 1 mesiac a starších.

U pediatrických pacientov sa odporúča používať balenia lieku, ktoré neobsahujú benzylalkohol (pozri časť 4.4). Balenia lieku bez benzylalkoholu sú dostupné.

Pre najmladšiu vekovú kohortu sa odporúča koncentrácia 2 500 IU/ml, aby sa zabezpečilo presné dávkovanie. Keď sa vyžaduje riedenie, musí ho robiť zdravotnícky pracovník (pozri časť 6.6). Pre deti mladšie ako 3 roky sa má používať balenie lieku bez benzylalkoholu.

#### **Liečba symptomatického žilového tromboembolizmu u pediatrických pacientov**

Odporúčané začiatkové dávky podľa veku dieťaťa sú uvedené v tabuľke nižšie.

**Tabuľka 3. Začiatkové dávky pre pediatrických pacientov so symptomatickým VTE**

Veková skupina	Začiatková dávka
1 mesiac až menej ako 2 roky	150 IU/kg dvakrát denne
2 roky až menej ako 8 rokov	125 IU/kg dvakrát denne
8 rokov až menej ako 18 rokov	100 IU/kg dvakrát denne

**Tabuľka 4. Tabuľka pediatrického riedenia**

Vek	Odporúčaná koncentrácia na podávanie	Koncentrácia pri dodaní*	
		10 000 IU/ml**	25 000 IU/ml**
1 mesiac - 2 roky	2 500 IU/ml	V (liečivo) + 3V (riedidlo)	V (liečivo) + 9V (riedidlo)
2 roky - 8 rokov	10 000 IU/ml	Riedenie nie je potrebné	V (liečivo) + 1,5V (riedidlo)
8 rokov - 17 rokov	10 000 IU/ml	Riedenie nie je potrebné	V (liečivo) + 1,5V (riedidlo)***

Výsledný objem na injekciu má byť od 0,15 ml do 1,0 ml. Ak je mimo tohto rozsahu, musí sa na podanie pripraviť menej koncentrovaný, respektíve koncentrovanejší roztok.

\* Natiahnite vhodný objem (V), najmenej 1,0 ml, dodaného roztoku a potom pridajte riedidlo (objem riedidla je vyjadrený ako násobok V). Podajte správny objem nariedeného roztoku. Pre deti s hmotnosťou > 20 kg sa koncentrácia 12 500 IU/ml môže podávať priamo, bez riedenia.

\*\* Viacdávkové injekčné liekovky 10 000 IU/ml (10 ml injekčná liekovka) a 25 000 IU/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahujú benzylalkohol. Pre deti mladšie ako 3 roky sa má používať balenie lieku bez benzylalkoholu.

\*\*\* Pre deti s hmotnosťou > 50 kg sa koncentrácia 25 000 IU/ml môže tiež podávať priamo, bez riedenia.

Fragmin je kompatibilný s infúznym roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo s infúznym roztokom glukózy (50 mg/ml) v sklenených fľašiach a plastových nádobách (pozri časť 6.6).

### Sledovanie hladín anti-Xa u detí

Po začatí používania Fragminu sa na začiatku majú merať hladiny anti-Xa po prvej, druhej alebo tretej dávke. Vzorky na meranie hladiny anti-Xa sa majú odobrať 4 hodiny po podaní.

Dávky sa majú upravovať s prírastkami po 25 IU/kg tak, aby sa dosiahla cieľová hladina anti-Xa od 0,5 IU/ml do 1 IU/ml, a hladina anti-Xa sa má merať po každej úprave. Udržiavacia dávka má byť individuálna na základe dávky, pri ktorej sa dosahuje cieľová hladina anti-Xa pri odobraní vzorky 4 hodiny po podaní.

Sledovanie hladín anti-Xa má trvať, kým sa nestanoví adekvátne udržiavacia dávka a pravidelne má pokračovať, aby sa udržala cieľová hladina anti-Xa.

U najmladších detí sa odporúča počiatočné sledovanie hladín anti-Xa začínajúce po prvej dávke a môže byť nutné častejšie sledovanie na usmernenie úprav dávkovania do dosiahnutia cieľových hladín anti-Xa (pozri časti 5.1 a 5.2).

V prípade nízkej a premenlivej fyziologickej renálnej funkcie, napr. u novorodencov, je starostlivé sledovanie anti-Xa hladín nevyhnutné.

Rovnako ako u všetkých antitrombotík, pri podávaní Fragminu existuje riziko systémového krvácania. Pri používaní Fragminu pri liečbe vysokými dávkami u práve operovaných pacientov je potrebná opatrnosť. Po začatí liečby sa u pacientov majú sledovať prípadné krvácajúce komplikácie. Dá sa to uskutočniť pravidelným vyšetrením pacientov, dôkladným pozorovaním chirurgického drénu a pravidelnými meraniami hemoglobínu a stanovením anti-Xa.

Bezpečnosť a účinnosť dalteparínu na profylaxiu VTE u detí neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje o profylaxii VTE sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### Spôsob podávania

Dalteparín sa podáva subkutánnou injekciou pre všetky indikácie okrem prevencie vzniku krvných zrazenín pri mimotelovom obehú počas hemodialýzy a hemofiltrácie, keď sa podáva intravenózne alebo do artériovej časti dialyzačného prístroja.

### *Pediatrická populácia*

Fragmin sa podáva subkutánnym podaním, prednostne do abdominálneho subkutánneho tkaniva anterolaterálne alebo posterolaterálne alebo do laterálnej časti stehna pod uhlom 45° až 90°. Podrobné pokyny na podávanie Fragminu sú uvedené v časti 3 v Písomnej informácii pre používateľa.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo iné nízkomolekulárne heparíny a/alebo heparín, napr. predtým dokázaná heparínom navodená trombocytopenia alebo podozrenie na imunologicky sprostredkovanú heparínom navodenú trombocytopeniu (typ II).

Akútny gastroduodenálny vred a cerebrálne krvácanie alebo iné aktívne krvácanie.

Závažné poruchy hemokoagulácie.

Akútna alebo subakútna septická endokarditída.

Poranenia a operácie centrálného nervového systému, oka alebo ucha.

Lumbálna punkcia, spinálna alebo epidurálna anestézia sú kontraindikované pri súbežnej liečbe vysokými dávkami dalteparínu (potrebnými na liečbu akútnej hĺbkovej žilovej trombózy, pľúcnej embólie alebo nestabilnej angíny pectoris).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Opatrnosť sa odporúča pri trombocytopénii, poruchách funkcií krvných doštičiek, pri ťažkej hepatálnej a renálnej insuficiencii, nekontrolovanej hypertenzii, hypertenzívnej alebo diabetickej

retinopatii. Opatrnosť je tiež potrebná pri podávaní vysokých dávok dalteparínu u pacientov tesne po operácii alebo v prípade iných ochorení, u ktorých existuje podozrenie na zvýšené riziko krvácania.

Keď sa vykoná zvodová anestézia (epidurálna/spinálna) alebo lumbálna punkcia, je u pacientov riziko vývoja epidurálneho alebo spinálneho hematómu, ktorý môže viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze. Riziko takýchto príhod je zvýšené pri ponechaní zavedených epidurálnych katétrov alebo pri súbežnom použití liekov ovplyvňujúcich hemostázu, ako napríklad nesteroidových antireumatík (NSAID), antiagregancií alebo iných antikoagulancií. K zvýšenému riziku vedie traumatická alebo opakovaná epidurálna alebo lumbálna punkcia. Pri podávaní antikoagulancií súbežne s epidurálnou/spinálnou anestéziou pacienti musia byť často kontrolovaní kvôli znakom a príznakom neurologického poškodenia.

Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho alebo spinálneho katétra sa má odložiť o 10 – 12 hodín po dávkach dalteparínu podávaných na profylaxiu trombózy, pričom u tých, čo dostávajú vyššie terapeutické dávky dalteparínu (ako 100 IU/kg – 120 IU/kg každých 12 hodín alebo 200 IU/kg jedenkrát denne), interval má byť minimálne 24 hodín.

Ak sa lekár po klinickom posúdení rozhodne podať antikoagulancium v súvislosti s epidurálnou alebo spinálnou anestéziou, musí sa dodržať mimoriadna opatrnosť a časté sledovanie na diagnostiku akýchkoľvek príznakov a symptómov neurologickej poruchy ako bolesť chrbta, senzorické alebo motorické deficity (necitlivosť a slabosť dolných končatín) a dysfunkcie čriev alebo močového mechúra. Je potrebné vyškoliť zdravotné sestry, aby vedeli rozpoznať tieto prejavy a príznaky. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite informovali zdravotnú sestru alebo lekára, ak sa u nich vyskytne niektorý z týchto príznakov a symptómov.

Ak existuje podozrenie na príznaky alebo symptómy epidurálneho alebo spinálneho hematómu, môže urgentná diagnóza a liečba zahŕňať dekompresiu miechy.

Na posúdenie bezpečného a účinného používania Fragminu pri prevencii chlopňovej trombózy u pacientov s umelými srdcovými chlopňami sa neuskutočnili žiadne adekvátne štúdie. Profylaktické dávky Fragminu nie sú dostatočné na prevenciu chlopňovej trombózy u pacientov s umelými srdcovými chlopňami. Použitie Fragminu sa pre tento účel nemôže odporúčať.

Pri dlhodobej liečbe nestabilných foriem ischemickej choroby srdca, ako napr. pred revaskularizáciou, v prípade zníženej funkcie obličiek (S-kreatinín > 150 µmol/l) sa musí zvážiť zníženie dávky.

Pred začatím liečby dalteparínom sa odporúča stanoviť počet krvných doštičiek a tento počas liečby pravidelne sledovať.

Osobitná opatrnosť je potrebná pri náhlom vzniku trombocytopenie a pri ťažkej trombocytopenii (< 10.10<sup>9</sup>/l) spojennej s pozitívnym alebo neznámym výsledkom *in vitro* testov za prítomnosti dalteparínu alebo iných nízkomolekulárnych heparínov a/alebo heparínu na prítomnosť trombocytárnych protilátok.

Monitorovanie antikoagulačného účinku dalteparínu vo všeobecnosti nie je nevyhnutné, ale musí sa zvážiť v prípade špecifických skupín pacientov, ako sú napríklad deti, pacienti s obličkovým zlyhávaním, veľmi chudí alebo chorobne obézni, u gravidných žien, u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, respektíve opakujúcej sa trombózy.

Heparín môže potláčať sekréciu aldosterónu nadobličkami spôsobujúcu hyperkaliémiu, najmä u pacientov s diabetom mellitus, chronickým obličkovým zlyhávaním, pre-existujúcou metabolickou acidózou, zvýšenou plazmatickou hladinou draslíka alebo užívaním kálium šetriacich liekov. Riziko hyperkaliémie sa zvyšuje s trvaním liečby, ale je zvyčajne reverzibilné. U rizikových pacientov sa má hladina plazmatického draslíka stanoviť pred začatím liečby heparínom a potom pravidelne monitorovať, najmä ak liečba trvá viac ako 7 dní.

Dalteparín má iba stredne silný prolongačný účinok na tvorbu krvného koagula hodnotený APTT testom. Zvyšovanie dávky za účelom predĺženia APTT môže preto predstavovať riziko predávkovania a krvácania. Na laboratórne monitorovanie týchto účinkov sa odporúča použiť metódy stanovenia funkčných hladín anti-Xa.

Pacienti podstupujúci akútnu hemodialýzu majú užší terapeutický rozsah, a preto sa má u nich zabezpečiť sledovanie hladín anti-Xa.

Biologická aktivita rovnakých dávok rôznych nízkomolekulárnych heparínov, nefrakciovaného heparínu alebo syntetických polysacharidov sa nedá vyjadriť jednoduchým porovnaním dávky medzi rôznymi liekmi. Preto je dôležité dodržiavať pokyny týkajúce sa použitia jednotlivých liekov.

Fragmin sa nesmie podávať intramuskulárne. Vzhľadom na riziko vzniku hematómu sa má predísť intramuskulárnemu podávaniu iných liekov, ak 24-hodinová dávka dalteparínu presiahne hodnotu 5 000 IU.

Ak u pacienta s nestabilnou formou ischemickej choroby srdca (nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktomyokardu) dôjde k infarktu myokardu, môže byť indikovaná trombolytická liečba. Neznamená to, že sa musí prerušiť liečba dalteparínom, avšak zvyšuje sa riziko krvácania.

#### Pediatrická populácia

Je nutné monitorovať hladiny anti-Xa na začiatku liečby a po akejkoľvek úprave dávky (pozri časť 4.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí s cerebrálnou trombózou žíl a sínusu, ktoré majú infekciu CNS. Riziko krvácania sa má starostlivo zhodnotiť pred a počas liečby dalteparínom.

#### Použitie u starších ľudí

Starší pacienti (najmä pacienti starší ako 80 rokov) môžu mať v rámci terapeutických dávok zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií. Odporúča sa preto dôkladné klinické sledovanie.

#### Pomocné látky

##### *Benzylalkohol*

Balenia Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml injekčná liekovka) a Fragmin 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahujú benzylalkohol. Dostupné sú balenia Fragminu bez benzylalkoholu (pozri časť 6.1).

Konzervačná látka benzylalkohol môže spôsobovať hypersenzitívne reakcie. U pediatrických pacientov vrátane novorodencov bolo intravenózne podanie benzylalkoholu spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou („syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)“). Hoci normálne terapeutické dávky tohto lieku zvyčajne dodávajú také množstvá benzylalkoholu, ktoré sú podstatne nižšie ako dávky, pri ktorých sa hlásila asociácia so „syndrómom respiračnej tiesne“, minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe.

Balenia lieku obsahujúce benzylalkohol sa u predčasne narodených detí a u novorodencov majú používať, len ak je to nevyhnutné a nie sú možné žiadne alternatívy. U predčasne narodených detí a u novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou môže byť vývoj toxicity pravdepodobnejší. Balenia lieku obsahujúce benzylalkohol sa u detí mladších ako 3 roky nemajú používať dlhšie ako 1 týždeň, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Ak je nutné použiť balenie Fragminu obsahujúce benzylalkohol, je dôležité zobrať do úvahy kombinovanú dennú metabolickú záťaž benzylalkoholom zo všetkých zdrojov, najmä u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, ako aj u tehotných alebo dojčiacich žien, kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).



### Sodík

Fragmin 2 500 IU (anti-Xa)/0,2 ml, Fragmin 5 000 IU (anti-Xa)/0,2 ml, Fragmin 7 500 IU (anti-Xa)/0,3 ml, Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/0,4 ml, Fragmin 12 500 IU (anti-Xa)/0,5 ml, Fragmin 15 000 IU (anti-Xa)/0,6 ml a Fragmin 18 000 IU (anti-Xa)/0,72 ml obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej naplnenej injekčnej striekačke a Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka a rodičov detí, ktoré sa liečia Fragminom, možno informovať, že tieto balenia obsahujú v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Fragmin 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml ampulka alebo injekčná liekovka) obsahuje 24,2 mg sodíka v jednej ampulke alebo injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,21 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml injekčná liekovka) obsahuje 113,6 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,68 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Fragmin 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahuje 113,6 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,68 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek sa môže ďalej riediť roztokmi obsahujúcimi sodík (pozri časť 4.2 a 6.6) a to sa má brať do úvahy v súvislosti s celkovým množstvom sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa bude pacientovi podávať.

### Alergické reakcie

Ochranný kryt ihly naplnených injekčných striekačiek Fragminu môže obsahovať latex (prírodnú gumu), ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie u osôb s precitlivosťou na latex (prírodnú gumu).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie iných liekov ovplyvňujúcich hemostatické funkcie, ako sú antiagreganciá, nesteroidové antiflogistiká (NSAIDs), inhibítory glykoproteínových receptorov IIb/IIIa, antagonisti vitamínu K, trombolýtiká a dextrans, môže zosilniť antikoagulačný účinok dalteparínu.

Keďže NSAID a ASA v analgetických/protizápalových dávkach redukujú tvorbu vazodilatačných prostaglandínov a tým prietok krvi obličkami a renálnu exkréciu, mimoriadnu pozornosť treba venovať podávaniu dalteparínu súbežne s NSAIDs alebo vysokými dávkami ASA u pacientov so zlyhávaním obličiek.

Avšak, ak neexistujú špecifické kontraindikácie, pacienti s nestabilnými formami ischemickej choroby srdca (s nestabilnou angínou pectoris alebo non-Q infarktomyokardu) majú byť liečení nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej.

Keďže sa u heparínu pozorovala interakcia s intravenóznym nitroglycerínom, vysokými dávkami penicilínu, sulfinpyrazónom, probenecidom, kyselinou etakrinovou, cytostatikami, chinínom, antihistaminikami, digoxínom, tetracyklínmi, fajčením a kyselinou askorbovou, interakcie s dalteparínom sa nedajú vylúčiť.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Dalteparín neprechádza placentou. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1000 ukončených gravidít) nepoukazujú na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Fragmin sa môže používať počas gravidity, ak si to klinický stav vyžaduje.

Existuje viac ako 2 000 publikovaných prípadov (štúdie, hlásenia o skupinách prípadov a o prípadoch) o podávaní dalteparínu v tehotenstve. V porovnaní s nefrakcionovaným heparínom sa zaznamenal nižší sklon ku krvácaniu a znížené riziko osteoporotickej zlomeniny. Najväčšia prospektívna štúdia „Účinnosť trombopropylaxie ako intervencie v priebehu gravidity“ (EThIG), zahŕňala 810 gravidných žien a skúmala pre tehotenstvo špecifickú schému pre stratifikáciu rizika (nízke, vysoké, veľmi vysoké riziko venózneho tromboembólie) s dennými dávkami dalteparínu medzi 50 – 150 IU/kg telesnej hmotnosti (v ojedinelých prípadoch až maximálne 200 IU/kg telesnej hmotnosti). Napriek tomu sú dostupné len obmedzené randomizované kontrolované štúdie o použití heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou v tehotenstve.

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne ani fetotoxické vlastnosti dalteparínu (pozri časť 5.3).

Epidurálna anestéza je počas pôrodu absolútne kontraindikovaná u žien, ktoré sú liečené vysokými dávkami antikoagulantov (pozri časť 4.3). Pri liečbe pacientok so zvýšeným rizikom krvácania, ako sú ženy krátko po pôrode, sa odporúča opatnosť (pozri časť 4.4). U gravidných žien v poslednom trimestri sa namerá biologický polčas dalteparínu anti-Xa 4 až 5 hodín.

Balenia Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml injekčná liekovka) a Fragmin 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahujú benzylalkohol ako konzervačnú látku. Benzylalkohol môže prechádzať placentou. Počas gravidity sa má používať Fragmin bez konzervačnej látky (pozri časť 4.4).

U tehotných žien s umelými srdcovými chlopňami sa zaznamenali terapeutické zlyhania pri plných antikoagulačných dávkach heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou. Fragmin sa dostatočne neskúmal pre použitie u tehotných žien s umelými srdcovými chlopňami.

#### Dojčenie

Malé množstvá sodnej soli dalteparínu prechádzajú do materského mlieka. Štúdie doteraz preukázali hladiny faktoru anti-Xa v materskom mlieku predstavujúce 2 až 8 % plazmatických hladín (15 žien, na 3. až 5. deň dojčenia, 2 až 3 hodiny po s.c. podaní dalteparínu. Antikoagulačný účinok na dojča je nepravdepodobný.

Riziko pre dojčené dieťa nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo či pokračovať/prerušit liečbu Fragminom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Fragminom pre ženu.

Balenia Fragmin 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml injekčná liekovka) a Fragmin 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injekčná liekovka) obsahujú benzylalkohol ako konzervačnú látku. Vzhľadom na to, že benzylalkohol prítomný v materskom sére pravdepodobne prechádza do materského mlieka a dojčené dieťa ho môže perorálne absorbovať, počas dojčenia sa má používať Fragmin bez konzervačnej látky (pozri časť 4.4).

#### Fertilita

Na základe súčasných klinických údajov nie sú k dispozícii dôkazy o tom, že sodná soľ dalteparínu ovplyvňuje fertilitu. Žiadne účinky na fertilitu, kopuláciu ani peri- a postnatálny vývoj sa nezaznamenali pri skúšaní sodnej soli dalteparínu na zvieratách.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Fragmin nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Asi u 3 % pacientov, liečených profylaktickými dávkami Fragminu sa vyskytli nežiaduce účinky.

Hlásené nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť spojené so sodnou soľou dalteparínu, sú uvedené nižšie podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu: časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ).

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	mierna trombocytopenia (typ I), ktorá je počas liečby obvykle reverzibilná
	Neznáme*	imunologicky sprostredkovaná heparínom indukovaná trombocytopenia (typ II, spolu s trombotickými komplikáciami alebo bez nich)
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivenosť
	Neznáme*	anafylaktické reakcie
Poruchy nervového systému	Neznáme*	zaznamenalo sa intrakraniálne krvácanie, v niektorých prípadoch fatálne
Poruchy ciev	Časté	hemorágia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme*	zaznamenalo sa retroperitoneálne krvácanie, v niektorých prípadoch fatálne
Poruchy pečene a žľazových ciest	Časté	prechodný vzostup transamináz
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	nekróza, prechodná alopecia
	Neznáme*	vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	podkožný hematóm v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Neznáme*	spinálny alebo epidurálny hematóm

\* (nie je možné určiť z dostupných údajov)

Riziko krvácania je závislé na dávke. Väčšina krvácaní má mierny charakter. Boli hlásené prípady závažného krvácania, niektoré z nich s fatálnym koncom.

Heparínové lieky môžu zapríčiniť hypoaldosteronizmus, ktorý môže viesť k zvýšeniu hladiny draslíka v plazme. Zriedkavo sa môže klinicky významná hyperkaliémia vyskytnúť u pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek a diabetom mellitus (pozri časť 4.4).

Dlhodobá liečba heparínom súvisela s rizikom osteoporózy. Tento stav sa nepozoroval pri liečbe dalteparínom, avšak riziko osteoporózy sa nedá vylúčiť.

#### Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí je rovnaká ako u dospelých. Bezpečnosť dlhodobého podávania dalteparínu nebola stanovená.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Antikoagulačný účinok indukovaný sodnou soľou dalteparínu môže byť inhibovaný protamínom (1 mg). Protamín neutralizuje predĺženie času koagulácie vyvolaného 100 anti-Xa jednotkami dalteparínu, pričom dochádza ku zníženiu aktivity anti-Xa na asi 25 až 50 %. Keďže protamín

samotný má inhibičný účinok na primárnu hemostázu, má sa podávať len vo výnimočných prípadoch, keď je to skutočne nevyhnutné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká/heparínová skupina/dalteparín  
ATC kód: B01AB04

Dalteparín je antitrombotická látka, ktorá obsahuje sodnú soľ dalteparínu. Sodná soľ dalteparínu je sodná soľ nízkomolekulárneho heparínu a vyrába sa kontrolovanou depolymerizáciou heparínu. Sodná soľ dalteparínu obsahuje silne kyslé sulfátové polysacharidové reťazce s priemernou molekulárnou hmotnosťou 6000 Daltonov (rozpätie medzi 5600 a 6400 Daltonov). Sodná soľ dalteparínu sa získava zo sliznice ošípaných.

Antitrombotický účinok sodnej soli dalteparínu je výsledkom jeho schopnosti potencovať inhibíciu faktora Xa a trombínu. Sodná soľ dalteparínu má vo všeobecnosti väčšiu schopnosť potencovať inhibíciu faktora Xa ako predlžovať čas tvorby krvného koagula v plazme (APTT = activated partial thromboplastin time). Funkciu a adhéziu krvných doštičiek ovplyvňuje sodná soľ dalteparínu relatívne menej než heparín, a preto má malý vplyv na primárnu hemostázu. Dalteparín sa porovnával s placebom ako doplnok k štandardnej liečbe u pacientov s nestabilnými formami ischemickej choroby srdca. Incidencia infarktu myokardu sa znížila počas prvých 6 dní liečby z 4,3 % na 1,4 % bez ovplyvnenia mortality (95 % CI - 4,7 % - 1,3 %). Po 40 dňoch tento rozdiel už nebol signifikantný. Počas prvých 6 dní bola znížená potreba podania infúzie s nitroglycerínom a potreba revaskularizácie; tento rozdiel pretrvával a bol signifikantný počas 40 dní.

Vykonal sa dve štúdie v severnej Európe s celkovým počtom 496 pacientov za účelom skúmať účinok a bezpečnosť predĺženej tromboprofylaxie po elektívnej operácii bedrového kĺbu. Dalteparín v dávke 5000 IU jedenkrát denne sa podával po dobu 35 dní po operácii a porovnával sa s placebom. V oboch štúdiách Fragmin dosiahol signifikantné zníženie frekvencie výskytu flebograficky zistenej venózne trombózy a taktiež sa zistila tendencia k zníženiu výskytu proximálnej venózne trombózy.

Nepozoroval sa žiadny významný účinok na frekvenciu pľúcnej embólie. Liečba prebehla bez ťažkých hemoragických komplikácií.

V randomizovanej štúdií s 1501 pacientmi, ktorí sa podrobili elektívnej operácii s náhradou bedrového kĺbu, sa porovnávali 3 profylaktické dávkovacie režimy. Dávkovací režim, keď sa začalo s podávaním dalteparínu predoperačne (2500 IU podaných 2 hodiny pred operáciou) s režimom, keď sa začal podávať pooperačne a režimom za použitia warfarínu. V skupine pacientov, ktorí dostali prvú dávku predoperačne, incidencia venograficky alebo klinicky zisteného venózneho tromboembolizmu bola 10,9 % v porovnaní s 13,1 % u pacientov, u ktorých sa s podávaním dalteparínu začalo až po operácii (rozdiel 2,2 %, 95 % CI -0,3 %; 7,1 %). Incidencia venózneho tromboembolizmu vo warfarínovej skupine bola 24 %.

V dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií FRISC II sa preukázal význam včasne vykonanej angiografie a revaskularizácie u pacientov s nestabilnými formami ischemickej choroby srdca.

V skupine pacientov, u ktorých nebola vykonaná včasná angiografia/revaskularizácia, ale ktorých možno považovať za indikovaných na revaskularizáciu, pokračujúca liečba Fragminom (v dávke 5000 – 7500 IU 2-krát denne) znížila počet prípadov úmrtí/srdcových infarktov po 40 dňoch dvojito zaslepenej liečby z 8,3 % v skupine používajúcej placebo na 3,6 % v skupine používajúcej Fragmin. Údaje od pacientov, ktorí sa podrobili revaskularizácii nie sú v analýze zahrnuté. Na úvod boli všetci pacienti liečení Fragminom v dávke 120 IU/ kg telesnej hmotnosti dvakrát denne počas 5 až 7 dní. U pacientov liečených Fragminom bol zvýšený výskyt krvácania.

Vo veľkej medzinárodnej randomizovanej porovnávej multicentrickej štúdií PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial) sa porovnával tromboprofylaktický účinok dalteparínu v dávke 5000 IU jedenkrát denne s nefrakcionovaným heparínom v dávke 5000 IU 2- krát denne u 3746 kriticky chorých (76%) a chirurgicky liečených pacientov, ktorí boli

hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) najmenej 3 dni. Primárnym sledovaným parametrom bol výskyt hlbokej žilovej trombózy (HŽT) proximálnej časti dolnej končatiny stanovenej kompresnou ultrasonografiou. Približne 90% pacientov potrebovalo mechanickú ventiláciu. Liečba so študovaným liekom bola povolená po dobu trvania pobytu na JIS až po maximum 90 dní. Priemerná dĺžka liečby študovaným liekom bola v oboch skupinách 7 dní (interkvartilné rozmedzie 4 až 12 dní). Vykonalo sa zaslepené zhodnotenie trombotických a krvácajúcich stavov.

Vo výskyte HŽT medzi dvoma skupinami sa nepozoroval signifikantný rozdiel (5,1% v skupine s dalteparínom a 5,8% v skupine s UFH, pomer rizika 0,92; 95% CI; 0,68 až 1,23; P=0,57).

V sekundárnom koncovom ukazovateli, pľúcnej embólii (PE), sa v skupine s dalteparínom pozorovalo signifikantné 49%-tné zníženie rizika (absolútna redukcia rizika 1,0%; 95% CI; 0,30 až 0,88; P=0,01).

Nepozoroval sa signifikantný rozdiel medzi oboma skupinami vo frekvencii väčšieho krvácania (pomer rizika 1,00; 95% CI; 0,75 až 1,34; P=0,98) alebo úmrtia v nemocnici (pomer rizika 0,92; 95% CI; 0,80 až 1,05; P = 0.21).

Štúdia Parrot (A6301091): otvorená štúdia fázy IIIb u dospelých vo veku 18 až 85 rokov zameraná na terapeutickú optimalizáciu prevencie vzniku krvných zrazenín pri mimotelovom obehú počas hemodialýzy u pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek.

**Tabuľka 5: Demografia a dizajn štúdie**

<b>Diagnóza</b>	<b>Dávka dalteparínu, spôsob podávania a trvanie</b>	<b>Účastníci štúdie</b>
Účastníci s konečným štádiom zlyhávanie obličiek, ktorí vyžadujú 3 alebo 4 hemodialýzy (v trvaní 4 hodiny alebo menej) za týždeň, bez ďalšieho známeho rizika krvácania	5 000 IU jednorazová bolusová dávka podaná do artériovej časti dialyzačného prístroja na začiatku procedúry. Túto dávku možno upraviť zvýšením/znížením o 500 IU alebo 1 000 IU podľa rozhodnutia skúšajúceho. Kritériá pre úpravu dávky boli výskyt krvnej zrazeniny stupňa 3 alebo 4, menej závažné krvácanie počas hemodialýzy alebo medzi hemodialýzami, predĺžený čas kompresie vstupu (> 10 minút) alebo iné klinické udalosti. Trvanie štúdie bolo najviac 20 hemodialyzačných sedení.	152 zaradených a liečených účastníkov Pohlavie: 106 mužov, 46 žien

Priemerný podiel úspešných hemodialyzačných sedení (definovaných ako hemodialyzačné sedenie, ktoré bolo vykonané podľa plánu a bez potreby predčasného ukončenia z dôvodu krvnej zrazeniny v hemodialyzačnom obvode) bol 99,9 % (2 774 z 2 776 hodnotených hemodialyzačných sedení; 50 hemodialyzačných sedení bolo vylúčených z vyhodnocovania, nakoľko účinok sodnej soli dalteparínu nemohol byť stanovený), s 95% IS medzi 99,7 % až 100,0 %. Žiadne hemodialyzačné sedenie nebolo predčasne ukončené z dôvodu bezpečnostnej udalosti krvácania.

U účastníkov, ktorí dokončili aspoň jednu hemodialýzu, bola dávka dalteparínu upravená u 79 účastníkov (52,3 %), 72 (47,7 %) účastníkov dostalo štandardnú fixnú dávku 5 000 IU na hemodialýzu počas všetkých hemodialyzačných sedení.

Bioakumulácia hladín anti-Xa v sére sa nepreukázala. Len u 2 účastníkov bola hodnota pred hemodialýzou nad úrovňou < 0,4 IU/ml počas hemodialýzy 10, ale toto sa upravilo pri hemodialyzačnom sedení 20.

Pediatrická populáciaLiečba symptomatického žilového tromboembolizmu (VTE) u pediatrických pacientov

Otvorene značené, multicentrické klinické skúšanie fázy 2 študovalo 38 pediatrických pacientov s objektívne diagnostikovanou akútnou hlbokou žilovou trombózou (DVT) a/alebo pľúcnym embolizmom (PE). (24 chlapcov; 14 dievčat) predstavujúci 5 vekových kohortových skupín, s rakovinou (N = 26) a bez rakoviny (N = 12). Skúšanie dokončilo celkovo 26 pacientov a 12 ho predčasne ukončilo (4 kvôli nežiaducim udalostiam, 3 pacienti stiahli súhlas a 5 z iných dôvodov). Pacienti sa liečili dalteparínom dvakrát denne až 3 mesiace, so začiatocnými dávkami určenými podľa veku a hmotnosti a použitím prírastkov na úpravu dávky po 25 IU/kg.

Účinnosť liečby sa hodnotila ako regresia, progresia, vymiznutie alebo bez zmeny pri kvalifikovaní VTE prostredníctvom zobrazovacích modalít pri skríningu a na konci skúšania (EOS).

Pri ukončení skúšania (N = 34), 21 (61,8 %) pacientov dosiahlo vymiznutie kvalifikovanej VTE; 7 (20,6 %) pacientov vykazovalo regresiu, 2 (5,9 %) pacienti nevykazovali žiadnu zmenu, u žiadneho pacienta nedošlo k progresii a údaje od 4 (11,8 %) pacientov neboli súčasťou tejto analýzy. Navyše, u 1 (2,9 %) pacienta došlo počas skúšania k novej VTE.

V tabuľke 6 sú uvedené mediánové dávky dalteparínu (IU/kg), potrebné na dosiahnutie terapeutickej hladiny anti-Xa (0,5 až 1,0 IU/ml) v priebehu 7-dňového obdobia úpravy dávky. Terapeutické hladiny anti-Xa (0,5 až 1,0 IU/ml) sa dosiahli do (priemerne) 2,6 dňa. Krvácavé príhody u pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku skúšaného lieku (N = 38), zahŕňali 1 (2,6 %) prípad závažného krvácania; 0 (0 %) klinicky relevantných prípadov nezávažného krvácania; 16 (42,1 %) prípadov zanedbateľného krvácania; a u 14 (36,8 %) pacientov nedošlo k žiadnemu prípadu krvácania.

**Tabuľka 6: Mediánové udržiavacie dávky dalteparínu (IU/kg) po úprave dávky (použitím prírastkov po 25 IU/kg), ktorá sa spájali s terapeutickou hladinou anti-Xa (0,5 až 1,0 IU/ml) podľa vekovej kohorty (N = 34)**

Veková kohorta	N	Medián dávky (IU/kg)
0 až menej ako 8 týždňov	0	N/A
8 týždňov alebo viac až menej ako 2 roky	2	208
2 roky alebo viac až menej ako 8 rokov	8	128
8 rokov alebo viac až menej ako 12 rokov	7	125
12 rokov alebo viac až menej ako 19 rokov	17	117

Prospektívne, multicentrické, randomizované, kontrolované klinické skúšanie vyhodnocovalo trvanie liečby trombózy u 18 detí (0 až 21 rokov), ktoré dostávali antikoagulačnú liečbu dalteparínom dvakrát denne, a stanovovalo dávku dalteparínu na kilogram, ktorá bola potrebná na dosiahnutie hladiny anti-Xa 0,5 až 1,0 IU/ml 4 až 6 hodín po podaní dávky, podľa vekových skupín (vopred špecifikovaných ako dojčatá < 12 mesiacov, deti vo veku 1 až < 13 rokov a dospelávajúci vo veku 13 až < 21 rokov).

Výsledky tohto skúšania preukazujú, že mediánové (rozsah) terapeutické dávky podľa vekových skupín boli nasledovné: dojčatá (n = 3), 180 IU/kg (146 – 181 IU/kg); deti (n = 7), 125 IU/kg (101 – 175 IU/kg); a dospelávajúci (n = 8), 100 IU/kg (91 – 163 IU/kg).

Retrospektívna analýza skúmala klinické a laboratórne výsledky profylaktického a terapeutického použitia dalteparínu u detí (vo veku 0 až 18 rokov) v jedinej inštitúcii (Mayo Clinic) pre liečbu VTE od 1. decembra 2000 do 31. decembra 2011.

Skúmali sa údaje o liečbe celkovo 166 pacientov vrátane 116 pacientov, ktorí dostávali profylaktické dávky dalteparínu a 50 pacientov, ktorí dostávali terapeutické dávky. 50 pacienti, ktorí dostávali terapeutické dávky buď jedenkrát denne, alebo dvakrát denne, zahŕňali 13 pacientov mladších ako 1 rok a 21 pacientov s malignitami. Výsledky preukázali, že pacienti vo veku menej ako 1 rok vyžadovali signifikantne vyššiu dávku na báze hmotnosti na dosiahnutie terapeutických hladín anti-Xa v porovnaní s deťmi (1 až 10 rokov) alebo dospelávajúcimi (> 10 až 18 rokov) (priemerné dávkové jednotky/kg/deň; 396,6 vs 236,7 a 178,8, p < 0,0001).

Z 50 detí liečených v tejto retrospektívnej štúdií bolo 17 dojčiat vo veku do 2 rokov (priemerný vek 6 mesiacov; 10/17 chlapcov). Väčšina dojčiat (12/17) dostávala dávku dvakrát denne s mediánom začiatkovej dávky 151 IU/kg (rozsah 85 – 175 IU/kg); 5 dojčiat dostávalo podobnú dávku jedenkrát denne. 17 dojčiat bolo liečených 1 až 3 mesiace (medián 2 mesiace) a k vymiznutiu VTE došlo u 82 % z nich; u žiadneho sa neobjavili krvácavé komplikácie alebo nežiaduce reakcie súvisiace s dalteparínom.

#### Profylaxia žilového tromboembolizmu u pediatrických pacientov

Prospektívna štúdia (Nohe et al, 1999) skúmala účinnosť, bezpečnosť a vzťah dávky dalteparínu k plazmatickej aktivite anti-Xa v profylaxii a liečbe arteriálnej a venózne trombózy u 48 pediatrických pacientov (32 chlapcov, 16 dievčat; vo veku od predčasne narodených v 31. týždni až do veku 18 rokov). Osem detí s rizikovými faktormi pre trombózu (obezita, deficiencia proteínu C, karcinóm) dostávalo dalteparín na imobilizačnú profylaxiu a 2 deti na profylaxiu kvôli „vysokému riziku“ po kardiologickom chirurgickom zákroku (I. skupina). Tridsaťšesť detí dostávalo dalteparín terapeuticky po arteriálnych alebo žilových tromboembolických príhodách (II. až IV. skupina). V liečebnej skupine sa 8 z 36 detí (22 %) liečilo s dalteparínom na profylaxiu reoklúzie po úspešnej trombolytickej liečbe (II. skupina), 5 z 36 detí (14 %) sa liečilo po inferiórnej nezaberajúcej trombolytickej liečbe s rtPA alebo s urokinázou (III. skupina) a 23 z 36 detí (64 %) sa liečilo s dalteparínom na primárnu antitrombotickú liečbu kvôli kontraindikáciám pre trombolýzu (IV. skupina).

V tejto štúdií 10 pacientov, ktorí dostávali dalteparín na tromboprofylaxiu, vyžadovalo udržiavaciu subkutánnu (SC) dávku  $95 \pm 52$  IU/kg jedenkrát denne, aby sa dosiahla hladina anti-Xa 0,2 až 0,4 IU/ml počas 3 až 6 mesiacov. U 10 pacientov, ktorí dostávali dalteparín na tromboprofylaxiu, nedošlo k žiadnej tromboembolickej príhode.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Polčas aktivity anti-Xa po intravenóznom podaní je približne dve hodiny, po subkutánnom podaní 3 - 4 hodiny a nezávisí na dávke, ak sa táto pohybuje v terapeutickom rozmedzí. U uremických pacientov je polčas predĺžený, čo dokazuje, že sodná soľ dalteparínu sa vylučuje predovšetkým obličkami. Biologická dostupnosť po subkutánnom podaní je približne 90 %.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika dalteparínu podávaného subkutánne (SC) dvakrát denne, meraná ako anti-faktorová Xa aktivita, sa charakterizovala u 89 pediatrických pacientov, ktorí mali alebo nemali rakovinu, z dvoch klinických skúšaní a 1 pozorovacej štúdie. Farmakokinetika dalteparínu (PK) bola popísaná prostredníctvom 1-kompartimentového modelu s lineárnou absorpciou a elimináciou a PK parametre sú uvedené v tabuľke 7. Po korekcii vo vzťahu k telesnej hmotnosti sa klírens (CL/F) znižoval so zvyšujúcim sa vekom, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave ( $V_d/F$ ) zostával podobný. Priemerný polčas eliminácie sa zvyšoval s vekom.

**Tabuľka 7. Farmakokinetické parametre dalteparínu v pediatrickej populácii**

Parameter	Narodenie až < 8 týždňov	≥ 8 týždňov až < 2 roky	≥ 2 roky až < 8 rokov	≥ 8 rokov až < 12 rokov	≥ 12 rokov až < 19 rokov
Počet pacientov (N)	6	13	14	11	45
Medián veku (rozsah) (roky)	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)
Odvođený priemer (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)
Odvođený priemer (SD) V <sub>d</sub> /F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Odvođený priemer (SD) t <sub>½β</sub> (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = klírens; F = absolútna biologická dostupnosť; SD = štandardná odchýlka; t<sub>½β</sub> = polčas eliminácie; V<sub>d</sub> = distribučný objem.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita sodnej soli dalteparínu je podstatne nižšia ako u heparínu. Jediná významná reakcia, ktorá sa stále objavovala počas štúdií toxicity po podaní vysokých dávok, bolo lokálne krvácanie v mieste podania injekcie. Tento účinok bol závislý na dávke, ako z hľadiska frekvencie výskytu, tak aj z hľadiska stupňa závažnosti, a nebol kumulatívny.

Lokálna hemoragická reakcia priamo súvisela so zmenami v antikoagulačných účinkoch, ktoré záviseli od dávky a boli hodnotené pomocou APTT testu a aktivity anti-Xa.

Zistilo sa, že sodná soľ dalteparínu nemá silnejší osteopenický účinok ako heparín pri podávaní ekvivalentných dávok.

Bez ohľadu na spôsob podania, dávku a dĺžku liečby sa nezaznamenala žiadna organotoxicita. Nezaznamenali sa žiadne mutagénne účinky. Nezaznamenali sa žiadne embryotoxické alebo teratogénne účinky, ani žiadne účinky na fertilitu, kopuláciu alebo na peri- a postnatálny vývoj.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie – obsahujú všetky sily (koncentrácie)/veľkosti balenia

chlorid sodný – obsahuje Fragmin injekčný roztok dostupný iba v nasledujúcich obaloch a veľkostiach balenia

- jednorazové naplnené injekčné striekačky 2 500 IU (anti-Xa)/0,2 ml
- injekčné liekovky 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml)
- ampulky 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml) a 10 000 IU (anti-Xa)/ml (1 ml).

benzylalkohol - ako konzervačnú látku obsahuje Fragmin injekčný roztok dostupný iba vo viacdávkových injekčných liekovkách s veľkosťou balenia 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml) a 25 000 (anti-Xa)/ml (4 ml).

Benzylalkohol sa pridáva ako konzervačná látka k viacdávkovým injekčným liekovkám 10 000 IU/ml – 10 ml a 25 000 IU/ml – 4 ml.

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

**3 roky - injekčný roztok bez konzervačnej látky benzylalkohol je dostupný:**



- vo všetkých dostupných ampulkách - s obsahom 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml) a 10 000 IU (anti-Xa)/ml (1 ml)
- vo všetkých dostupných jednorazových naplnených injekčných striekačkách - s obsahom 2 500 IU (anti-Xa)/0,2 ml, 5 000 IU (anti-Xa)/0,2 ml, 7 500 IU (anti-Xa)/0,3 ml, 10 000 IU (anti-Xa)/0,4 ml, 12 500 IU (anti-Xa)/0,5 ml, 15 000 IU (anti-Xa)/0,6 ml, 18 000 IU (anti-Xa)/0,72 ml
- v injekčných liekovkách - s obsahom 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml).

**2 roky** - injekčný roztok s konzervačnou látkou benzylalkohol je dostupný vo viacdávkových injekčných liekovkách s obsahom 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml) a 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml).

Fragmin injekčný roztok s konzervačnou látkou benzylalkohol dostupný vo viacdávkových injekčných liekovkách s obsahom 10 000 IU (anti-Xa)/ml (10 ml) a 25 000 IU (anti-Xa)/ml (4 ml) sa má **použiť do 14 dní po prvom otvorení viacdávkovej injekčnej liekovky.**

Fragmin 10 000 IU/ml (ampulka), Fragmin 10 000 IU/ml (10 ml injekčná liekovka) a Fragmin 25 000 IU/ml (4 ml injekčná liekovka) nariadený s roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo glukózy (50 mg/ml) na koncentráciu 2 500 IU/ml: chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 24 hodín po nariadení (formulácie bez obsahu benzylalkoholu) pri teplote 20 °C a po dobu 48 hodín (formulácie s obsahom benzylalkoholu) pri teplote 25 °C, keď sa uchováva v polypropylénovej injekčnej striekačke alebo v sklenenej injekčnej liekovke. Nariadený roztok sa môže uchovávať pri izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvárania a riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, musí sa liek použiť okamžite. Pokiaľ sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky pri uchovávaní v čase používania je zodpovedný používateľ.

**Injekčný roztok pripravený na infúziu sa má použiť do 12 hodín.**

#### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

- **jednorazová naplnená injekčná striekačka** (sklo typu I) s ochranným krytom ihly (guma), gumenou zátkou (chlórbutylová guma) a piestom (polypropylén alebo polystyrén). Ochranný kryt ihly môže obsahovať latex (pozri časť 4.4).  
alebo
- **jednorazová naplnená injekčná striekačka** (sklo typu I) s ochranným krytom ihly (guma), gumenou zátkou (chlórbutylová guma) a piestom (polypropylén alebo polystyrén) a s bezpečnostným systémom Needle trap. Ochranný kryt ihly môže obsahovať latex (pozri časť 4.4).

Fragmin injekčný roztok v jednorazových naplnených injekčných striekačkách je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/0,2 ml, 10 x 0,2 ml  
FRAGMIN 5 000 IU (anti-Xa)/0,2 ml, 10 x 0,2 ml, 25 x 0,2 ml  
FRAGMIN 7 500 IU (anti-Xa)/0,3 ml, 10 x 0,3 ml  
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/0,4 ml, 10 x 0,4 ml  
FRAGMIN 12 500 IU (anti-Xa)/0,5 ml, 10 x 0,5 ml  
FRAGMIN 15 000 IU (anti-Xa)/0,6 ml, 10 x 0,6 ml  
FRAGMIN 18 000 IU (anti-Xa)/0,72 ml, 10 x 0,72 ml

- **ampulka** (sklo typu I)

FRAGMIN injekčný roztok v ampulkách je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/ml, 10 x 4 ml  
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ml, 10 x 1 ml

- **injekčná liekovka** (sklo typu I), gumená zátka (brómbutyl), hliníková plomba a odnímateľné viečko

Fragmin injekčný roztok v injekčných liekovkách je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/ml, 10 x 4 ml  
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ml, 1 x 10 ml – viacdávková injekčná liekovka  
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ml, 10 x 10 ml – viacdávková injekčná liekovka  
FRAGMIN 25 000 IU (anti-Xa)/ml, 1 x 4 ml – viacdávková injekčná liekovka  
FRAGMIN 25 000 IU (anti-Xa)/ml, 10 x 4 ml – viacdávková injekčná liekovka

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je potrebné nariadenie na koncentráciu 2 500 IU/ml, Fragmin sa môže riediť s infúznym roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo s infúznym roztokom glukózy (50 mg/ml) v sklenených fľašiach alebo v plastových nádobách. Pozri tabuľku riedení v časti 4.2.

Odporúča sa, aby sa roztok po nariadení použil okamžite (pozri časť 6.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobné pokyny na podávanie Fragminu sú uvedené v časti 3 v Písomnej informácii pre používateľa.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 16/0271/18-S  
FRAGMIN 5 000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 16/0272/18-S  
FRAGMIN 7 500 IU (anti-Xa)/0,3 ml: 16/0273/18-S  
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/0,4 ml: 16/0274/18-S  
FRAGMIN 12 500 IU (anti-Xa)/0,5 ml: 16/0275/18-S  
FRAGMIN 15 000 IU (anti-Xa)/0,6 ml: 16/0276/18-S  
FRAGMIN 18 000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: 16/0277/18-S  
FRAGMIN 2 500 IU (anti-Xa)/ml: 16/0400/92-CS  
FRAGMIN 10 000 IU (anti-Xa)/ml: 16/0278/18-S  
FRAGMIN 25 000 IU (anti-Xa)/ml: 16/0279/18-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júna 1992  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2005

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024