

## UPUTSTVO ZA LEK

**Fragmin<sup>®</sup>, 10000 i.j./mL, rastvor za injekciju/infuziju**

**dalteparin-natrijum**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Fragmin i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Fragmin
3. Kako se primenjuje lek Fragmin
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Fragmin
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Fragmin i čemu je namenjen

Lek Fragmin je rastvor za injekciju/infuziju. Njegova aktivna supstanca je dalteparin-natrijum.

Lek Fragmin pripada grupi antitrombotičkih lekova (heparini male molekulske mase) koji pomažu u sprečavanju stvaranja krvnih ugrušaka tako što razređuju krv.

Lek Fragmin se primenjuje:

- u lečenju krvnih ugrušaka (venske tromboembolije). Venska tromboembolija je stanje u kome krvni ugrušci nastaju u nogama (tromboza dubokih vena) ili plućima (plućna embolija), npr. nakon operacije, dugotrajnog ležanja u krevetu ili trudnoće ili kod pacijenata sa određenim vrstama karcinoma.
- kod pacijenata koji su na hemodijalizi ili hemofiltraciji. Lek Fragmin sprečava stvaranje krvnih ugrušaka u cevčicama uređaja. Hemodijaliza i hemofiltracija su metode uklanjanja prekomernih prirodnih otpadnih materija iz krvi kod osoba čiji bubrezi više nisu u stanju da obavljaju ovu funkciju.
- za sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka kod pacijenata podvrgnutih hirurškim zahvatima (pre i posle operacije).
- za sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka u dubokim venama (krvnim sudovima) kod pacijenata sa smanjenom pokretljivošću koja je posledica nekog oboljenja, kao što je na primer srčana slabost, oslabljena funkcija disanja ili teška infekcija; takođe kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak krvnih ugrušaka kao što su: starost preko 75 godina, gojaznost, maligno oboljenje ili podaci o ranijoj pojavi krvnih ugrušaka.
- kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolesti, koronarne arterije (krvni sudovi koji snabdevaju srce krvlju) su obložene masnim naslagama i usled toga su sužene. Nestabilna koronarna arterijska bolest znači da je obloženi deo arterije pukao i da se u njoj stvorio ugrušak, čime je smanjen dotok krvi do srca. Lek Fragmin se primenjuje istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom i pomaže u sprečavanju nastanka novih ugrušaka.
- u lečenju krvnih ugrušaka (venske tromboembolije) kod određenih vrsta karcinoma i sprečavanju njihovog ponovnog javljanja.

Pitajte Vašeg lekara ukoliko niste sigurni zašto Vam je dat lek Fragmin.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Fragmin

**Lek Fragmin ne smete primati:**

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu dalteparin-natrijum ili sličan proizvod ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (navedene u odeljku 6)
- ukoliko imate aktivan čir na želucu ili dvanaestopalačnom crevu
- ukoliko ste imali krvarenje u mozgu
- ukoliko imate izliv tečnosti pomešan sa krvlju u srčanoj ili plućnoj maramici
- ukoliko imate oboljenje koje može prouzrokovati krvarenje (npr. hemofiliju, slabost jetre). Ukoliko niste sigurni pitajte Vašeg lekara.
- ukoliko imate oboljenje koje se naziva septički endokarditis (zapaljenje unutrašnjeg omotača srca i srčanih zalistaka). Vaš lekar bi Vam rekao da imate ovo oboljenje.
- ukoliko bolujete od trombocitopenije (stanje smanjenog broja krvnih pločica (trombocita) koje omogućavaju zgrušavanje krvi, što dovodi do lakšeg krvarenja i češćeg stvaranja modrica). Vaš lekar bi Vam rekao da imate ovo oboljenje.
- ukoliko ste imali oboljenje koje se naziva „trombocitopenija izazvana heparinom“ (smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje omogućavaju zgrušavanje krvi izazvano primenom heparina, koje može prouzrokovati da Vam se više stvaraju modrice i da lakše krvarite). Vaš lekar bi Vam rekao da imate ovo oboljenje.
- u slučaju povrede ili operacije na mozgu, kičmenoj moždini, oku i/ili uhu.

Ukoliko primete lek Fragmin za terapiju krvnih ugrušaka, ne smete da primite lokalnu, spinalnu ili epiduralnu anesteziju.

Ako lek Fragmin primete kao deo terapije karcinoma, Vaš lekar će se uveriti da je Vaša telesna masa iznad 40 kg i da niste imali moždani udar u prethodna tri meseca.

## Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre primene leka Fragmin:

- ukoliko imate stanja koja Vas čine podložnijim krvarenju, npr.:
  - nakon operacije ili povrede
  - moždani udar prouzrokovan krvarenjem
  - tumor na mozgu
  - teška insuficijencija (slabost) bubrega ili jetre
  - izmenjen ili smanjen broj trombocita (krvnih pločica, ćelija koje omogućavaju zgrušavanje krvi)
  - oboljenje oka prouzrokovano visokim krvnim pritiskom ili dijabetesom
  - terapija drugim lekovima koji razređuju krv (npr. acetilsalicilna kiselina, varfarin, dipiridamol)
  - visok krvni pritisak koji se ne kontroliše terapijom
- ukoliko Vam je lekar rekao da imate povišen nivo kalijuma u krvi ili da imate nizak pH krvi. Vaš lekar će redovno pratiti stanje krvi pre i tokom terapije.
- ukoliko ste imali operaciju kojom Vam je ugrađen veštački srčani zalistak
- ukoliko treba da primite druge injekcije

Biće Vam redovno rađene analize krvi da bi se pratio efekat leka Fragmin:

- ukoliko imate insuficijenciju (slabost) bubrega ili probleme sa jetrom
- ukoliko ste veoma mršavi ili preterano gojazni
- ukoliko ste trudni
- ukoliko imate povišen rizik od krvarenja ili ponovne tromboze (više krvnih ugrušaka)
- kod dece
- ukoliko imate poremećaje krvi izazvane terapijom karcinoma

## Deca i adolescenti

Preporuke za doziranje kod dece se zasnivaju na kliničkom iskustvu; postoji ograničen broj podataka iz kliničkih studija koji bi mogli pomoći Vašem lekaru da odredi dozu leka Fragmin.

## Drugi lekovi i Fragmin

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Neki lekovi mogu uticati na dejstvo leka Fragmin, kao što i sam lek Fragmin može smanjiti efikasnost drugih lekova uzetih u isto vreme.

Lekovi koji **pojačavaju** efekat leka Fragmin su:

- lekovi za razređivanje krvi (npr. acetilsalicilna kiselina, dipiridamol, antagonisti glikoproteinskih receptora i varfarin)
- lekovi koji se nazivaju nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), a koriste se za ublažavanje bola i zapaljenja (npr. indometacin)
- neki lekovi za giht (npr. sulfipirazon i probenecid)
- etakrinska kiselina (lek protiv zadržavanja vode - diuretik)
- rastvori koji se daju da bi se povećala zapremina krvi (npr. dekstrani)
- citostatici (koji se koriste u terapiji karcinoma)
- trombolitički lekovi koji se primenjuju u lečenju transmuralnog srčanog udara (npr. TPA – tkivni aktivator plazminogena)

Lekovi koji mogu **smanjiti** efekat leka Fragmin su:

- lekovi protiv alergije i polenske kijavice (npr. antihistaminici)
- lekovi za srce ili cirkulaciju (npr. digoksin ili digitoksin)
- antibiotici iz grupe tetraciklina, koji se koriste u lečenju bakterijskih infekcija
- vitamin C (npr. neki vitaminski suplementi)

Drugi lekovi koji mogu uticati na dejstvo leka Fragmin su:

- lekovi za terapiju angine (nitroglicerina primenjen intravenski)
- visoke doze penicilina (antibiotik) za lečenje bakterijskih infekcija
- lekovi protiv malarije (hinin)
- konzumiranje duvana

Ukoliko primete lek Fragmin za lečenje nestabilne koronarne arterijske bolesti, Vaš lekar će prilagoditi dozu acetilsalicilne kiseline prema Vašim potrebama.

Molimo Vas recite Vašem lekaru ili farmaceutu ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali druge heparine male molekulske mase ili antitrombotičke lekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

#### **Trudnoća**

Nije otkriveno da Fragmin prouzrokuje štetne efekte tokom trudnoće. Mogućnost da lek šteti bebi čini se malo verovatnom. Vaše lekar će Vas posavetovati ukoliko ste trudni.

Upotreba leka Fragmin se ne preporučuje za sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka na veštačkim srčanim zaliscima tokom trudnoće.

Ukoliko ste na terapiji lekom Fragmin za lečenje krvnih ugrušaka, ne smete primiti lokalnu, spinalnu ili epiduralnu anesteziju.

#### **Dojenje**

Pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta za savet pre nego što primite ili počnete da koristite ovaj lek dok dojite.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

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

## **3. Kako se primenjuje lek Fragmin**

Ovaj lek će Vam dati lekar ili medicinska sestra. Lek Fragmin se daje putem injekcije u venu ili putem supkutane injekcije, što znači da se ubrizgava ispod kože. Obično se ubrizgava u nabor kože na stomaku, ili na gornjem delu butine. Količina leka Fragmin koju ćete primiti zavisi od Vaše telesne mase i Vašeg stanja, tj. oboljenja za koje je lek propisan.

### **Upotreba kod odraslih i starijih osoba**

#### **Sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka (venska tromboprofilaksa)**

**Sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka kod pacijenata podvrgnutih hirurškim zahvatima (pre i posle operacije)**

- **Pacijenti kod kojih postoji umeren rizik od nastanka ugruška**  
Preporučena doza iznosi 2500 i.j. jedan do dva sata pre operacije, a zatim 2500 i.j. svakog jutra putem potkožne injekcije. To se nastavlja tokom pet do sedam dana, ili sve dok u potpunosti ne budete u stanju da se krećete.
- **Pacijenti kod kojih postoji veći rizik od nastanka ugruška, npr. pacijenti koji su ranije imali ugruške**  
Za ove pacijenate, preporučena doza iznosi 2500 i.j. jedan do dva sata pre operacije, ista doza 8 do 12 sati kasnije, a zatim 5000 i.j. svakog jutra putem potkožne injekcije. Alternativno, 5000 i.j. može biti dato veče pre operacije, a zatim 5000 i.j. narednih večeri. Prva doza (2500 i.j.) takođe može biti data što je pre moguće nakon operacije i treba je primenjivati narednih pet do sedam dana, ili sve dok ne budete u stanju da se krećete.
- **Operacija zamene kuka**  
Nakon operacije kuka Vaš lekar može odlučiti da nastavi da Vas leči lekom Fragmin tokom pet nedelja, primenjujući dozu od 5000 i.j. svako veče putem potkožne injekcije. Ukoliko imate veštački srčani zalistak, uobičajena doza za sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka nije dovoljna. Vaš lekar će razmotriti doziranje zajedno sa Vama.

**Sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka u dubokim venama (krvnim sudovima) kod pacijenata sa smanjenom pokretljivošću koja je posledica nekog oboljenja**

Ukoliko ste zbog bolesti vezani za krevet, preporučena doza leka Fragmin koja će Vam biti data iznosi 5000 i.j. jednom dnevno putem potkožne injekcije. Terapija će trajati najduže 14 dana, u zavisnosti od Vaše bolesti.

Ovo su uobičajene doze za odrasle, uključujući starije pacijente. Vaš lekar će odrediti pravu dozu za Vas. Možda će biti potrebno izbaciti deo tečnosti iz šprica pre nego što primite injekciju.

**Lečenje krvnih ugrušaka (venske tromboembolije) kod određenih vrsta karcinoma i sprečavanje njihovog ponovnog javljanja**

Uobičajena doza koja se primenjuje u lečenju venske tromboembolije kod karcinoma iznosi 200 i.j. (internacionalnih jedinica) po kilogramu telesne mase (vidite tabelu dole) jednom dnevno tokom prvog meseca nakon tromboemboličnog događaja (pojave krvnog ugruška), praćeno sa 150 i.j. po kilogramu telesne mase (tokom 2. - 6. meseca) putem potkožne injekcije.

**Doza leka Fragmin tokom 1. meseca**

Telesna masa (kg)	Doza (i.j.)
< 46	7500
46 – 56	10000
57 – 68	12500
69 – 82	15000
≥ 83	18000

**Doza leka Fragmin tokom 2. - 6. meseca**

Telesna masa (kg)	Doza (i.j.)
≤ 56	7500
57 – 68	10000
69 – 82	12500
83 – 98	15000
≥ 99	18000

Ovaj terapijski režim se ne preporučuje za pacijente čija je telesna masa manja od 40 kg.

Maksimalna dnevna doza iznosi 18000 i.j. Preporučeno trajanje terapije iznosi 6 meseci. Ukoliko imate teško oboljenje bubrega ili smanjen broj trombocita (ćelija koje omogućavaju zgrušavanje krvi) prouzrokovan hemioterapijom ili neko drugo oboljenje sa povišenim rizikom od krvarenja, Vaš lekar će prema tome prilagoditi dozu.

U nekim slučajevima smanjenog broja trombocita (ćelija koje omogućavaju zgrušavanje krvi), Vaš lekar može prekinuti terapiju lekom Fragmin tokom kratkog vremenskog perioda.

Medicinsko osoblje može uzeti uzorke krvi tokom Vašeg lečenja da bi se pratio efekat leka Fragmin.

### **Hemodijaliza/Hemofiltracija**

Ukoliko ste na hemodijalizi ili hemofiltraciji, lek Fragmin se ubrizgava kroz cevčice uređaja za hemodijalizu. Za pacijente sa hroničnim (dugoročnim) problemima sa bubrežima, koji su na tretmanu koji traje duže od 4 sata, obično se primenjuje početna doza od 30-40 i.j. po kilogramu telesne mase, nakon čega se daje infuzija (spora injekcija) od 10-15 i.j./kg svakog sata. Ista doza se može primeniti ukoliko tretman traje kraće od 4 sata, ili se može dati pojedinačna injekcija od 5000 i.j.

Za pacijente sa akutnim (brzim ili teškim) oštećenjem bubrega, ili kod pacijenata kod kojih postoji veća verovatnoća za pojavu krvarenja, uobičajena doza iznosi 5-10 i.j. po kilogramu telesne mase, nakon čega se daje doza od 4-5 i.j./kg svakog sata.

### **Tromboza dubokih vena**

Ukoliko dobijate terapiju za trombozu dubokih vena, injekcija će Vam biti data u potkožno tkivo. Mesto injekcije je obično stomak ili gornji deo butine. Doza od 200 i.j. po kilogramu telesne mase se primenjuje jednom dnevno, ili se daje 100 i.j./kg dva puta dnevno.

Pojedinačna dnevna doza ne sme da premaši 18000 i.j.

Fragmin se može primenjivati istovremeno sa drugim lekovima za razređivanje krvi koji se zovu antagonisti vitamina K. Ukoliko se terapija primenjuje na ovaj način, potrebno je da traje najmanje pet dana.

### **Nestabilna koronarna arterijska bolest**

U terapiji nestabilne koronarne arterijske bolesti doza od 120 i.j./kg telesne mase primenjuje se na svakih 12 sati, putem injekcije ispod kože. Ukoliko imate veštački srčani zalistak, normalna doza za sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka nije dovoljna. Vaš lekar će o ovome razgovarati sa Vama.

Maksimalna doza u periodu od 12 sati iznosi 10000 i.j.

### **Produžena primena**

Ukoliko je Vaš lekar preporučio posebnu proceduru za ponovno uspostavljanje dotoka krvi do srca (angiografija ili hirurška intervencija na koronarnim arterijama), može biti potrebno da nastavite da primete lek Fragmin u trajanju do 45 dana. U ovom slučaju, doza treba da iznosi 5000 i.j. (žene sa telesnom masom ispod 80 kg i muškarci sa telesnom masom ispod 70 kg) ili 7500 i.j. (žene sa telesnom masom iznad 80 kg ili muškarci sa telesnom masom iznad 70 kg) na svakih 12 sati. Ovo su uobičajene doze za odrasle, uključujući starije pacijente. Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu za Vas. Pre davanja injekcije možda će morati da se izbacila mala količina tečnosti iz šprica.

### **Deca i adolescenti**

Doza leka Fragmin se određuje na osnovu uzrasta i telesne mase deteta. Mlađoj deci je potrebna neznatno veća doza leka Fragmin po kilogramu nego kod odraslih. Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu za Vas. U toku lečenja, medicinsko osoblje može uzimati uzorke krvi, kako bi se pratilo dejstvo leka Fragmin.

### **Ako ste primili više leka Fragmin nego što treba**

Ukoliko mislite da ste dobili veću dozu leka Fragmin nego što bi trebalo, odmah razgovarajte sa Vašim lekarom ili medicinskim osobljem!

Vaš lekar će preduzeti odgovarajuće terapijske mere za smanjenje rizika od krvarenja. Ukoliko je potrebno primeniće lek protamin - specifičan inhibitor antikoagulantnog dejstva dalteparina.

### **Ako ste zaboravili da primite lek Fragmin**

Recite Vašem lekaru ili farmaceutu ako mislite da je zaboravljena doza. Nikada ne uzimajte duplu dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah prestanite sa primenom leka Fragmin i obratite se lekaru ili medicinskoj sestri, ako Vam se jave znaci teških alergijskih reakcija (kao što su poteškoće pri disanju, otisanje usana, usta, grla ili očiju).

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Reverzibilno smanjenje broja ćelija koje omogućavaju zgrušavanje krvi (trombocita – krvnih pločica) (trombocitopenija tipa I). To može izazvati lakšu pojavu modrica.
- Krvarenje na bilo kom mestu
- Može se povećati količina određenih supstanci koje stvara jetra
- Bol i reakcije na mestu ubrizgavanja
- Hematom (krvni podliv)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Povišeni nivo kalijuma u krvi (simptomi mogu uključiti privremenu slabost mišića, gubitak osećaja i promene u otkucajima srca)
- Crveni osip na koži i svrab
- Svrab
- Alergijske reakcije

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- Problem sa imunskim sistemom koji dovodi do teškog smanjenja broja ćelija koje omogućavaju zgrušavanje krvi (trombocita – krvnih pločica) (trombocitopenija tipa II)
- Alopecija (gubitak kose)
- Bolne lezije na koži

Neželjena dejstva nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- Krvarenje unutar ili oko mozga (simptomi uključuju iznenadnu jaku glavobolju)
- Krvarenje iza abdomena (stomaka) (simptomi uključuju osećaj bola i otoka u predelu stomaka)
- Pojava podliva kod kičme koji može dovesti do bola u leđima, mravinjanja, utrnulosti ili slabosti u nogama, problema sa crevima ili mokraćnom bešikom

Ukoliko imate veštački srčani zalistak, terapija lekom Fragmin može biti nedovoljna za sprečavanje nastanka krvnog ugruška, i može nastati ugrušak u srčanom zalisku.

Očekuje se da su neželjene reakcije kod dece iste kao kod odraslih, međutim postoji malo informacija o mogućim neželjenim reakcijama kod dugotrajne upotrebe leka kod dece.

Ukoliko primetite bilo koje neželjeno dejstvo, molimo Vas da o tome obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru, uključujući i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite 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  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **5. Kako čuvati lek Fragmin**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Fragmin posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Ne čuvati u frižideru. Ne zamrzavati.

Nakon razblaženja rastvor za injekciju/infuziju se mora odmah upotrebiti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

#### **Šta sadrži lek Fragmin**

Aktivna supstanca je dalteparin-natrijum.

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

Pomoćne supstance: voda za injekcije; natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid (za podešavanje pH); hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH).

#### **Kako izgleda lek Fragmin i sadržaj pakovanja**

Rastvor za injekciju/infuziju. Bistar, bezbojan ili bledožut rastvor, bez vidljivih čestica.

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.



**Nosilac dozvole i proizvođač****Nosilac dozvole:**

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD  
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

**Proizvođač:**

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV  
Rijksweg 12, Puurs, Belgija

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Januar, 2018.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

**Broj i datum dozvole:**

515-01-01928-17-001 od 22.01.2018.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

**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 pektoris 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 *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).
6. Pacijenti sa solidnim tumorima: Produžena terapija simptomatske venske tromboembolije (VTE) i prevencija njenog ponovnog javljanja.

**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 *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

#### **4. Prevenција 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 premoščavanje 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/mm<sup>3</sup>, dnevnu dozu leka Fragmin potrebno je umanjiti za 2500 i.j. sve dok se broj trombocita ne poveća do ≥100000/mm<sup>3</sup>.
- Kod pacijenata koji primaju lek Fragmin, a kod kojih broj trombocita iznosi <50000/mm<sup>3</sup>, terapiju lekom Fragmin treba prekinuti sve dok se broj trombocita ne poveća preko 50000/mm<sup>3</sup>.

##### **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 procenjivana 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.)
$\leq 56$	7500	5000
57 – 68	10000	7500
69 – 82	12500	10000
83 – 98	15000	12500
$\geq 99$	18000	15000

### **Insuficijencija bubrega:**

U slučaju značajne insuficijencije bubrega, definisane klirensom kreatinina  $< 30$  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 *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka* i *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*, 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 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 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).

### **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.

### **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 dvadesetčetvoročasovna 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 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). 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 antikoagulantske 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 *Predožiranje*).

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 *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

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 antikoagulanasi. 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 antikoagulanasi 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 osete 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.

### **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. acetisalicilna 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 acetisalicilna 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 acetisalicilnom 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.

### **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 *Pretklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

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

Prijavljeni su slučajevi neuspešne terapije punim antikoagulansnim 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.

### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

### **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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Preoziranje**

Protamin inhibira antikoagulantni efekat (tj. produženje APTT) indukovano 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.

### **Lista pomoćnih supstanci**

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

### **Inkompatibilnost**

Lek Fragmin je kompatibilan samo sa rastvorima navedenim u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

### **Rok upotrebe**

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

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

**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.

**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.