

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Fragmin 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju (dalteparinnatrij)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Fragmin ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni ovog lijeka, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je lijek Fragmin i za što se koristi?

Fragmin je lijek s djelovanjem na krv i krvotvorne organe koji sadrži djelatnu tvar dalteparinnatrij, antitrombotik iz heparinske skupine.

Fragmin je indiciran u odraslih osoba starijih od 18 godina:

- za liječenje i za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u dubokim venama (krvnim žilama) i plućima.
- za liječenje i za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka u dubokim venama (krvnim žilama) i plućima u bolesnika oboljelih od raka.
- za sprječavanje koagulacije (zgrušavanja krvi) kod dijalize ili filtriranja krvi kod smanjene bubrežne funkcije.
- za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka kod kirurških zahvata i kod privremeno smanjene pokretljivosti zbog akutne bolesti kao što je npr. zatajivanje srca ili teška infekcija.
- za liječenje nestabilne bolesti krvnih žila srca.

Fragmin je indiciran u djece:

Za liječenje krvnih ugrušaka u venama (venska tromboembolija) u djece i adolescenata u dobi od 1 mjeseca i starijih.

Kako djeluje Fragmin?

Fragmin sadrži djelatnu tvar dalteparinnatrij koja ima antitrombotički učinak. Antitrombotički učinak dalteparinnatrija posljedica je njegove sposobnosti da potencira inhibiciju faktora Xa i trombina.

Kako se primjenjuje Fragmin?

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako liječnik propiše.

Dozu Fragmina određuje liječnik koji je prilagođava za svakog bolesnika.

Za liječenje krvnih ugrušaka, Fragmin se daje pod kožu (supkutano).

U većini slučajeva Fragmin primjenjuju liječnik ili medicinska sestra. Fragmin se mora primijeniti jedanput ili dvaput dnevno, svakodnevno u isto doba dana.

Ako je bolesnik podvrgnut hemodijalizi ili hemofiltraciji, lijek se daje u venu ili kroz cjevčicu uređaja za dijalizu.

Preporučene doze za primjenu lijeka u djece i adolescenata za liječenje krvnih ugrušaka u venama (simptomatska venska tromboembolija) ovise o djetetovoj tjelesnoj težini i dobnoj skupini te će ih izračunati liječnik.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Fragmin?

Zahtjev za davanje odobrenja za lijek Fragmin 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju podnesen je kao proširenje („*extension*“) inicijalnog odobrenja lijeka u Republici Hrvatskoj Fragmin 2500 IU/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

U svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti lijeka prihvaćena je ocjena iz davanja odobrenja lijeku Fragmin te je podnositelj zahtjeva dodatno dostavio ažurirane dijelove dokumentacije koji uključuju podatke o dodatnoj jačini lijeka.

Koje su moguće nuspojave lijeka Fragmin?

Kao i svi drugi lijekovi, Fragmin može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Fragmin odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je Fragmin odgovarajuće farmaceutske kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti te da je korist primjene lijeka Fragmin 2500IU/1 ml otopina za injekciju veća od rizika. Sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) dano je odobrenje za stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Fragmin?

Kako bi se osiguralo da se Fragmin koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Fragmin, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Fragmin

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 23. kolovoza 2023. godine.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Fragmin 2500 IU/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u listopadu 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju
(deltaparinnatrij)**

Datum: Listopad 2023.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju, nositelja odobrenja Pfizer Croatia d.o.o., dana 23. kolovoza 2023. godine.

Lijek je namijenjen:

- Za liječenje akutne duboke venske tromboze i plućne embolije, kad trombolitička terapija ili operacija nisu moguće.
- Za tromboprolifaksu – prevenciju zgrušavanja u ekstrakorporalnom sustavu tijekom hemodijalize i hemofiltracije kao i za tromboprolifaksu povezanu s kirurškim zahvatima.
- Kao profilaksa kod bolesnika sa značajno povećanim rizikom od nastanka venske tromboembolije koji su privremeno imobilizirani zbog akutne bolesti, kao npr. zbog zatajivanja srca, respiratorne insuficijencije, teških infekcija.
- Za nestabilnu koronarnu arterijsku bolest (nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez Q-zupca).
- Za liječenje akutne duboke venske tromboze i plućne embolije i produljena tromboprolifaksa u bolesnika s rakom.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec i starijih lijek je namijenjen za liječenje simptomatske venske tromboembolije.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju dano je na temelju članka 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. na temelju cjelovite dokumentacije s obzirom da sadrži poznatu djelatnu tvar.

Lijek Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju odobren je kao proširenje odobrenja (*line extension*) prethodno odobrenog lijeka Fragmin 2500 IU/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za proširenje odobrenja lijeka je ispunjavanje obveze za odobrenje dodatne jačine lijeka 2500 IU (anti-faktor Xa)/mL, u bočici od 4 ml), preuzete tijekom zajedničkog postupka rješavanja izmjene u dokumentaciji o lijeku (worksharing postupka BE/H/xxxx/WS/053) za dodavanje pedijatrijske indikacije za liječenje simptomatske venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca i starijih, gdje se preporučuje upotreba oblika od 2500 IU za primjenu u podskupini novorođenčadi.

Podnositelj zahtjeva se tijekom navedenog postupka obvezao registrirati Fragmin otopinu za injekciju 2500 IU/1 ml u bočici od 4 ml, na preostalim tržištima Europske unije, gdje još nije odobrena.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na odobrenim podacima koji su pozitivno ocjenjeni u sklopu ocjene inicijalnog zahtjeva za odobrenje lijeka Fragmin 2500 IU/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki te novim podacima koji se odnose na dodatnu jačinu lijeka.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna bočica (4 ml) otopine sadrži 10 000 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija. Jedan mililitar otopine lijeka sadrži 2500 IU (anti-Xa) dalteparinnatrija.

Lijek se nalazi u bočicama od stakla tipa I sa zatvaračem od bromobutilne gume i aluminijskom kapicom s polipropilenskim poklopcem (flip-off) na otkidanje (10 bočica).

Pomoćne tvari u lijeku su voda za injekcije, natrijev klorid, natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

II.2 Djelatna tvar

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

S obzirom da se ista djelatna tvar koristi u proizvodnji svih odobrenih jačina i prezentacija lijeka Fragmin, uključujući i predloženu prezentaciju (2500 IU/1 ml, 4 ml bočice), a mjesta i postupak proizvodnje te zahtjevi kakvoće djelatne tvari i stabilnost su identični za sve Fragmin prezentacije, podnositelj zahtjeva se pozvao na identične, već odobrene podatke za djelatnu tvar.

II.3 Lijek

Fragmin otopina za injekciju je bistra bezbojna otopina. pH otopine je oko 7.

Farmaceutski oblik lijeka je otopina za injekciju, za jednokratnu primjenu (bez dodatka konzervansa). Predmetna prezentacija lijeka (*line extension*) temelji se na novoj koncentraciji djelatne tvari 2500 IU (anti-faktor Xa)/ml u odnosu na već odobrene jačine lijeka Fragmin (i na novi primarni spremnik (staklena bočica zatvorena brombutilnim čepom i Al prstenom sa zaštitnim polipropilenskim poklopcem na otkidanje).

Dostavljeni su odgovarajući podaci o opisu i sastavu lijeka kao i odgovarajući podaci o razvoju formulacije i odabiru pomoćnih tvari.

U sastavu lijeka pomoćne tvari su natrijev klorid (sredstvo za postizanje toničnosti), voda za injekcije (otapalo), te kloridna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH formulacije. Postupak proizvodnje lijeka obuhvaća otapanje djelatne tvari u vodi za injekcije uz miješanje, provjeru i podešavanje pH, predfiltraciju i sterilnu filtraciju otopine te aseptičko punjenje u staklene bočice.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan.

Dostavljeni jedinstveni zahtjev kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka je prihvatljiv i odgovara ranije prihvaćenom za već odobrene jačine lijeka.

Analitičke metode su odgovarajuće opisane, a validacije analitičkih metoda su provedene u skladu s ICH smjernicama.

Dostavljeni su rezultati analize za više serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Priloženi su odgovarajući podaci o pakiranju lijeka.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama na tri validacijske serije lijeka.

Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godina, bez posebnih uvjeta čuvanja.

Obzirom da se lijek primjenjuje odmah nakon otvaranja, nisu dostavljeni dodatni podaci o kemijsko-fizikalnoj stabilnosti lijeka nakon prvog otvaranja bočice (prije razrjeđivanja s infuzijskim otopinama). Navodi o fizikalno-kemijskoj i mikrobiološkoj stabilnosti u informacijama o lijeku u skladu su s prihvaćenim podacima o kompatibilnosti lijeka s infuzijskim otopinama (prije primjene) i smjernicom *Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution* te se smatraju dostatnim za informaciju zdravstvenim djelatnicima kod rukovanja lijekom.

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

Rezultati ispitivanja fotostabilnosti lijeka nisu priloženi (u skladu sa smjernicom ICH Q1B). S obzirom da za ostale odobrene jačine lijeka Fragmin nije propisano čuvanje zaštićeno od svjetlosti, ne očekuje se da je predmetni lijek opremljen u bočicu osjetljiv na svjetlost.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva dalteparinnatrija su dobro poznata.

U ovom postupku odobravanja dodatne jačine lijeka Fragmin nije bilo potrebno dostaviti nove nekliničke podatke obzirom da je lijek Fragmin (u više jačina i farmaceutskih oblika) odobren u RH kao i u drugim zemljama članicama EU temeljem cjelovite dokumentacije (članak 8(3), Direktive 2001/83/EC), odnosno u skladu s člankom 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Minimalna i maksimalna moguća doza farmaceutskog oblika 2500 IU/mL, otopina za injekciju u bočici od 4 mL, od prije su odobrene u istim indikacijama.

Nova neklinička ispitivanja nisu provedena. Neklinički stručnjak u dostavljenoj dokumentaciji navodi da su farmakologija i farmakokinetika lijeka Fragmin dobro karakterizirani te da je sigurnosni profil lijeka poznat, bez dodatnih novih signala koji bi upućivali na potrebu novih toksikoloških ispitivanja. Obzirom na više desetljetnu kliničku primjenu lijeka i poznatu sigurnost i djelotvornost, nije za očekivati da bi nova neklinička ispitivanja mogla utjecati na omjer koristi i rizika primjene lijeka u odraslih bolesnika niti u pedijatrijskoj populaciji.

III.2 Farmakologija

Lijek sadrži djelatnu tvar biološkog podrijetla dalteparinnatrij (Ph.Eur).

Dalteparinnatrij je natrijeva sol niskomolekulskog heparina, koja se proizvodi kontroliranom depolimerizacijom i pročišćavanjem međuprodukta heparinnatrija. Heparinnatrij se proizvodi iz sirovog heparina, dobivenog ekstrakcijom iz polaznog materijala svinjske intestinalne mukoze.

S obzirom da se radi o proširenju odobrenja za lijek Fragmin zbog uvođenja dodatne jačine i oblika pakiranja; otopine za injekciju 2500 IU/mL u bočici od 4 mL, nisu dostavljeni novi neklinički podaci i dokumentacija, što je ocijenjeno kao prihvatljivo.

III.3 Farmakokinetika

Neklinički podaci i dokumentacija vezano uz farmakokinetiku lijeka već su prethodno ocijenjeni za lijek Fragmin, otopina za injekciju (u više jačina i oblika).

S obzirom da se radi o proširenju odobrenja za lijek Fragmin zbog uvođenja dodatne jačine i oblika pakiranja; otopine za injekciju 2500 IU/mL u bočici od 4 mL, nisu dostavljeni novi neklinički podaci i dokumentacija, što je ocijenjeno kao prihvatljivo.

III.4 Toksikologija

Neklinički podaci i dokumentacija vezano uz toksikologiju lijeka već su prethodno ocijenjeni za lijek Fragmin, otopina za injekciju (u više jačina i oblika).

S obzirom da se radi o proširenju odobrenja za lijek Fragmin zbog uvođenja dodatne jačine i oblika pakiranja; otopine za injekciju 2500 IU/mL u bočici od 4 mL, nisu dostavljeni novi neklinički podaci i dokumentacija, što je ocijenjeno kao prihvatljivo.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Podnositelj je dostavio obrazloženje o neprilaganju procjene rizika za okoliš temeljem smjernice „*Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*“ (EMA/CHMP/SWP/4447/00). Prema navedenoj smjernici za ugljikohidrate kao djelatne tvari nije potrebno priložiti procjenu rizika. Obzirom da je dalteparinnatrij natrijeva sol niskomolekulskog heparina te da se sastoji od oligosaharida i ugljikohidrata podrijetlom od prirodnog heparina, navedeno obrazloženje je prihvaćeno.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Neklinička dokumentacija temelji se na odobrenim podacima koji su pozitivno ocijenjeni u sklopu ocjene zahtjeva za davanje odobrenje odobrenih jačina lijeka Fragmin te je ocijenjena kao prihvatljiva.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

U ovom postupku odobravanja dodatne jačine lijeka Fragmin nije bilo potrebno dostaviti podatke o djelotvornosti i sigurnosti jer je lijek Fragmin (u više jačina i farmaceutskih oblika) odobren u RH kao i u drugim zemljama članicama EU temeljem cjelovite dokumentacije (članak 8(3), Direktive 2001/83/EC), odnosno u skladu s člankom 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Obzirom da se u ovom postupka davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi o ispunjavanje obveze, preuzete tijekom zajedničkog postupka rješavanja izmjene u dokumentaciji o lijeku za dodavanje pedijatrijske indikacije za liječenje simptomatske venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca i starijih, gdje se preporučuje upotreba oblika od 2500 IU za primjenu u podskupini novorođenčadi, u dijelu ovog izvješća o ocjeni koji se odnosi na farmakokinetiku i farmakodinamiku napravljen je osvrt na dostupne podatke u pedijatrijskoj populaciji.

IV.2 Farmakokinetika

S obzirom da se radi o novoj jačini u pakiranju koje bi omogućilo lakše doziranje u pedijatrijskoj populaciji, a minimalna i maksimalna doza koje se mogu postići ovom jačinom se nalaze unutar granica koje su već odobrene u drugim farmaceutskim oblicima lijeka Fragmin, nisu potrebna nova klinička ispitivanja.

Informacije o lijeku su usklađene s od prije odobrenim farmaceutskim oblicima lijeka Fragmin (dalteparinnatrij).

Farmakokinetika lijeka u pedijatrijskoj populaciji

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

Tablica 8. Farmakokinetički parametri dalteparina u pedijatrijskoj populaciji

Parametar	Od rođenja do < 8 tjedana	≥ 8 tjedana do < 2 godine	≥ 2 godine do < 8 godina	≥ 8 godina do < 12 godina	≥ 12 godina do < 19 godina
Broj bolesnika (N)	6	13	14	11	45
Medijan dobi (raspon) (godine)	0,06 (0,04 – 0,14)	0,5 (0,2 – 1,91)	4,47 (2,01 – 7,6)	9,62 (8,01 – 10,5)	15,9 (12,0 – 19,5)
Izvedena srednja vrijednost (SD) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Izvedena srednja vrijednost (SD) V _d /F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Izvedena srednja vrijednost (SD) t _{½β} (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

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

IV.3 Farmakodinamika

Fragmin sadrži djelatnu tvar dalteparinnatrij koja ima antitrombotički učinak. Dalteparinnatrij je natrijeva sol niskomolekularnog heparina, koja se proizvodi kontroliranom depolimerizacijom heparina. Dalteparinnatrij sadrži kisele sulfatne polisaharidne lance prosječne molekulske težine od 6000 daltona (između 5600 i 6400 daltona). Dalteparinnatrij je ekstrahiran iz svinjske mukoze. Antitrombotički učinak dalteparinnatrija posljedica je njegove sposobnosti da potencira inhibiciju faktora Xa i trombina. Dalteparinnatrij ima relativno veću sposobnost potenciranja inhibicije faktora Xa nego produljenja vremena zgrušavanja u plazmi (APTV). Dalteparinnatrij ima relativno malen učinak na funkciju i adheziju trombocita u usporedbi s heparinom i stoga slabo utječe na primarnu hemostazu.

Pedijatrijska populacija

Liječenje simptomatske venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika

Otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 2 ispitivalo je 38 pedijatrijskih bolesnika s objektivno dijagnosticiranom akutnom dubokom venskom trombozom (engl. *deep vein thrombosis*, DVT) i/ili plućnom embolijom (engl. *pulmonary embolism*, PE) (24 muških bolesnika; 14 ženskih bolesnika) koji su sačinjavali 5 dobnih kohorti, s rakom (N=26) i bez raka (N=12).

Ukupno je 26 bolesnika dovršilo ispitivanje, a 12 bolesnika je prije vremena prestalo sudjelovati u ispitivanju (4 bolesnika zbog štetnih događaja, 3 bolesnika su povukla pristanak, a 5 bolesnika zbog drugih razloga).

Bolesnici su bili liječeni dalteparinom dva puta na dan u trajanju do 3 mjeseca, s početnim dozama određenim prema dobi i tjelesnoj težini te primjenom prilagodbe doze povećanjem od 25 IU/kg.

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

Nakon dovršetka ispitivanja (N=34) 21 (61,8%) bolesnik postigao je povlačenje kvalificirajuće venske tromboembolije; u 7 (20,6%) bolesnika pojavila se regresija, u 2 (5,9%) bolesnika nije bilo promjena, u nijednog od bolesnika nije zabilježena progresija, dok 4 (11,8%) bolesnika nisu podnijeli podatke za ovu analizu. Nadalje se u 1 (2,9%) bolesnika pojavila nova venska tromboembolija tijekom ispitivanja.

Medijani doza dalteparina (IU/kg) koji su bili potrebni za postizanje terapijske razine anti-Xa (0,5 do 1,0 IU/ml) tijekom 7-dnevnog razdoblja prilagodbe doze navedeni su u tablici 7. Terapijske razine anti-Xa (0,5 do 1,0 IU/ml) bile su postignute u roku od (srednja vrijednost) 2,6 dana. Slučajevi krvarenja u bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka (N=38) uključivali su 1 (2,6%) slučaj velikog krvarenja; 0 (0%) klinički značajnih slučajeva krvarenja koji nisu bili veliki; 16 (42,1%) slučajeva manjih krvarenja, dok u 14 (36,8%) bolesnika nije bio zabilježen nijedan slučaj krvarenja.

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

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

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

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

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

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

Od 50-ero djece liječene u sklopu ovog retrospektivnog ispitivanja 17 njih su bili dojenčad mlađa od 2 godine (srednja dob je iznosila 6 mjeseci; 10/17 muške djece). Većina

dojenčadi (12/17) primala je dva puta na dan srednju početnu dozu dalteparina od 151 IU/kg; (raspon 85 – 174 IU/kg); 5 dojenčadi primalo je slične doze samo jedanput na dan. 17-ero dojenčadi liječeno je 1 do 3 mjeseca (medijan od 2 mjeseca), dok se venska tromboembolija povukla u 82 %; nijedno od navedene djece nije dobilo komplikacije krvarenja ili nuspojave povezane s dalteparinom.

Profilaksa venske tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika

U prospektivnom ispitivanju (Nohe i suradnici, 1999.) ispitivala se djelotvornost, sigurnost i odnos između doze dalteparina i anti-Xa aktivnosti u plazmi kada se lijek primjenjivao profilaktički i za liječenje arterijske i venske tromboze u 48 pedijatrijskih bolesnika (32 muških bolesnika, 16 ženskih bolesnika; od prijevremeno rođenih od 31 tjedan starosti do 18-godišnjaka). Osmero djece s čimbenicima rizika za trombozu (pretilost, manjak proteina C, rak) primalo je dalteparin za profilaksu imobilizacije i 2 za profilaksu “visokog rizika” nakon operacije na srcu (skupina I). Trideset šestero djece primalo je dalteparin terapijski nakon arterijskih ili venskih tromboembolijskih događaja (skupine II-IV). U terapijskoj skupini je 8/36 djece (22%) bilo liječeno dalteparinom za profilaksu reokluzije nakon uspješne trombolitičke terapije (skupina II), 5/36 (14%) nakon inferiorne neuspješne trombolitičke terapije s rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena ili urokinazom (skupina III) i 23/36 (64%) za primarnu antitrombotičku terapiju zbog kontraindikacija za trombolizu (skupina IV).

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

IV.4 Klinička djelotvornost

Fragmin (dalteparinnatrij) je lijek koji se nalazi na tržištu od 1985., a njegova djelotvornost je dobro poznata. Obzirom da se u ovom postupku radi o proširenju odobrenja za novi oblik pakiranja i jačinu lijeka, nisu dostavljena nova klinička ispitivanja, što je prihvatljivo obzirom da se minimalna i maksimalna doza koje se mogu postići ovom jačinom nalaze unutar granica koje su već odobrene za druge farmaceutske oblike lijeka Fragmin.

IV.5 Klinička sigurnost

Podnositelj zahtjeva nije proveo niti dostavio nova klinička ispitivanja obzirom da se radi o novom obliku pakiranja i novoj jačini od 2500 IU/mL u bočici od 4 mL već odobrenog lijeka Fragmin (dalteparinnatrij). Novi oblik pakiranja sadrži dozu od ukupno 10 000 IU dalteparinnatrija, koja je već odobrena za primjenu u predloženim indikacijama.

U kliničkom izvješću (2.5 Clinical Overview) podnositelj je opisao rezultate pretrage svoje sigurnosne baze podataka i literature dostupne na internetskim bazama podataka Embase and Medline s obzirom na korištenje dalteparina.

Temeljem dostupnih podataka podnositelj zaključuje da nema novih sigurnosnih informacija. S obzirom da se radi o postupku odobravanja novog oblika pakiranja i jačine („line extension“) te da su u ovom postupku dostavljene informacije o lijeku identične već odobrenim za druge farmaceutske oblike, dostavljena dokumentacija smatra se odgovarajućom.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Fragmin 2500 IU / 1 ml otopina za injekciju.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene dvostrukog veznog izvješće koje se sadržajem poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku *Fragmin Solution for Injection* odobrene u Ujedinjenom Kraljevstvu i na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku *Fragmin Solution for Injection* odobrene u Sloveniji, a izgledom se poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku *Fragmin Solution for Injection* odobrene u Sloveniji, koji su prethodno prihvaćeni u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju je odgovarajuće farmaceutske kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene, a odobren je na temelju cjelovite dokumentacije s obzirom da sadrži poznatu djelatnu tvar.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („*line extension*“) lijeka na Fragmin 2500 IU/0,2 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, riječ je o ispunjavanje obveze za odobrenje dodatne jačine lijeka 2500 IU (anti-faktor Xa)/mL, u bočici od 4 ml), preuzete tijekom zajedničkog postupka rješavanja izmjene u dokumentaciji o lijeku (worksharing postupka BE/H/xxxx/WS/053) za dodavanje pedijatrijske indikacije za liječenje simptomatske venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca i starijih, gdje se preporučuje upotreba oblika od 2500 IU za primjenu u podskupini novorođenčadi.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Fragmin 2500 IU/1 ml otopina za injekciju 23. kolovoza 2023. godine.