

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fragmin 2500 IE/ml, injektionsvätska, lösning

Fragmin 10000 IE/ml, injektionsvätska, lösning

Fragmin 10000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med
konserveringsmedel)

Fragmin 25000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med
konserveringsmedel)

Fragmin 2500 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin 5000 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin 7500 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin 10000 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin 12500 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin 15000 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin 18000 IE, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dalteparinnatrium (INN)

1 ml innehåller 2500, 10000, 12500 respektive 25000 IE anti-Xa.

En förfylld spruta innehåller 2500, 5000, 7500, 10000, 12500, 15000 respektive 18000 IE anti-Xa.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Bensylalkohol:

Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/ml (10 ml injektionsflaska) innehåller 140 mg bensylalkohol i varje injektionsflaska, motsvarande 14 mg/ml bensylalkohol.

Fragmin 25000 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller 56 mg bensylalkohol i varje flaska, motsvarande 14 mg/ml bensylalkohol.

Natrium:

Fragmin 2500 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller 24,2 mg natrium per injektionsflaska.

Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/ml (10 ml injektionsflaska) innehåller 113,6 mg natrium per injektionsflaska.

Fragmin 25000 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller 113,6 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Fragmin är en klar, färglös vätska. Lösningens pH är cirka 7.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell.

Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration.

Trombosprofylax vid kirurgi.

Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t ex hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion.

Instabil kranskärslsjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt).

Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli.

Pediatrisk population

Behandling av symtomatisk venös tromboembolism (VTE) hos pediatriska patienter från 1 månads ålder och uppåt.

4.2 Dosering och administreringssätt

1. Behandling av akut djup ventrombos

Fragmin administreras subkutant antingen som 1 eller 2 dagliga injektioner.

Administrering en gång dagligen

200 IE/kg kroppsvikt ges 1 gång dagligen subkutant. Kontroll av plasmaaktivitet av Fragmin (anti-Xa) behöver inte utföras.

Doseringen kan anpassas till de förfyllda endossprutorna enligt nedanstående tabell.

Vikt (kg)	Dos	Förfylld endosspruta (25 000 IE/ml)
46-56	10000 IE	0,4 ml
57-68	12500 IE	0,5 ml
69-82	15000 IE	0,6 ml
83-90	18000 IE	0,72 ml

För patienter med en kroppsvikt >90 kg, se punkt 8. Särskilda patientgrupper.

Administrering två gånger dagligen

För patienter med komplicerad trombosjukdom eller ökad blödningsrisk kan dosering 100 IE/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen subkutan användas. Kontroll av plasmaaktiviteten är vanligen inte nödvändig men för speciella grupper bör aktiviteten av Fragmin följas med funktionell metod för anti-Xa (se avsnitt 4.4). Efter subkutan injektion uppnås maximala plasmanivåer efter 3-4 timmar då prov bör tas. Rekommenderade plasmanivåer vid administrering två gånger dagligen ligger mellan 0,5 och 1,0 anti-Xa/ml.

Samtidig behandling med vitamin-K antagonister kan sättas in omedelbart. Den kombinerade behandlingen bör fortsätta till dess nivåerna av protrombinkomplexets faktorer (faktor II, VII, IX och X) har sjunkit till terapeutisk nivå. Vanligtvis är åtminstone fem dagars kombinerad behandling nödvändig.

2. Behandling av lungemboli

Fragmin administreras subkutan en eller två gånger dagligen enligt anvisningarna för behandling av djup ventrombos. Vid

dosering två gånger dagligen ges 100-120 IE/kg kroppsvikt var 12 timme. I valet av dos och administreringstillfällen bör hänsyn tas till tillståndets svårighetsgrad och eventuella riskfaktorer för blödning.

Kontroll av plasmaaktiviteten behöver vanligen inte göras, i övrigt se behandling av akut djup ventrombos.

3. Antikoagulation vid hemodialys och hemofiltration

Dalteparin ska administreras till artärsidan av dialysapparaten eller intravenöst.

Patienter med kronisk njursvikt och utan känd blödningsrisk:

Hemodialys och hemofiltration under högst 4 timmar: En enkel bolusinjektion kan administreras antingen intravenöst eller till artärsidan av det extrakorporeala systemet vid start av proceduren. Den rekommenderade startdosen är 5000 IE. Alternativt kan en lägre startdos användas när det är kliniskt motiverat.

Startdosen på 5000 IE för regimen med enkel bolusdos kan justeras mellan behandlingarna baserat på resultatet från den föregående dialysen. Dosen kan ökas eller minskas i steg om 500 eller 1000 IE tills godtagbart resultat uppnås (se avsnitt 5.1).

Alternativt kan en intravenös bolusinjektion på 30 till 40 IE/kg total kroppsvikt administreras, följt av en intravenös infusion med 10 till 15 IE/kg/timme.

Hemodialys och hemofiltration under mer än 4 timmar: Intravenös bolusinjektion av 30-40 IE/kg kroppsvikt, följd av intravenös infusion av 10-15 IE/kg kroppsvikt och timme.

Patienter med akut njursvikt eller med hög blödningsrisk:

Intravenös bolusinjektion på 5-10 IE/kg kroppsvikt, följt av en intravenös infusion av 4-5 IE/kg kroppsvikt och timme. Dessa patienter kan vara mer instabila och kan kräva kontroll av anti-Xa-nivåer. Plasma-anti-Xa-nivån bör ligga i intervallet 0,2-0,4 IE/ml.

4. Trombosprofylax vid kirurgi

Allmän kirurgi med risk för tromboemboliska komplikationer:

2500 IE subkutan 1-2 timmar före operation och därefter 2500 IE subkutan varje morgon. Behandlingen pågår i 5-7 dygn, eller längre om patienten fortfarande inte är mobiliserad.

Allmän kirurgi med ytterligare riskfaktorer:

5000 IE subkutan kvällen före operation och därefter 5000 IE subkutan varje kväll. Behandlingen pågår tills patienten är mobiliserad, i allmänhet 5-7 dygn eller längre.

Alternativt ges 2500 IE subkutan 1-2 timmar före operation, samt 2500 IE subkutan 8-12 timmar senare. Under de följande dagarna av behandlingen ges 5000 IE subkutan varje morgon.

Det finns erfarenhet av förlängd trombosprofylax med Fragmin (5000 IE en gång dagligen) upp till fyra veckor efter operationen till patienter med hög risk (se avsnitt 5.1).

Elektiv höftledskirurgi:

Det finns tre möjligheter för start av behandling (se tabell).

Behandlingen pågår tills patienten är mobiliserad, i allmänhet 5-7 dagar eller längre.

Det finns erfarenhet av förlängd tromboprofylax med Fragmin upp till fem veckor efter operationen (se avsnitt 5.1).

	Dosering s.c.			
Start av behandling	10-14 timmar före operation	Inom 2 timmar före operation	4-8 timmar efter operation ¹	Postoperativ period
Preoperativ start - kvällen före operation ²	5000 IE	-	5000 IE	5000 IE varje dag
Preoperativ start - operationsdagen	-	2500 IE	2500 IE	5000 IE varje dag ³
Postoperativ start	-	-	2500 IE	5000 IE varje dag ³

¹ Eller senare, om hemostas ej uppnåtts.

² Injektionerna ges med cirka 24 timmars mellanrum.

³ För injektionen den första postoperativa dagen gäller att det bör gå minst 6 timmar sedan föregående dos.

5. Tromboprofylax till patienter med begränsad rörlighet

Fragmin ges som subkutan injektion en gång dagligen med dosen 5000 IE, i allmänhet under 12-14 dagar, eller längre för patienter med fortsatt begränsad rörlighet.

6. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt)

120 IE/kg kroppsvikt administreras subkutant två gånger dagligen. Maximal dos är 10000 IE var 12 timme.

Behandlingen skall fortgå minst 6 dagar eller längre om behandlande läkare anser det gynnsamt.

För patienter som inväntar revaskularisering rekommenderas Fragmin fram till dagen för invasiv åtgärd (PTCA eller CABG). Efter initial stabilisering med dosen 120 IE/kg kroppsvikt två gånger dagligen ges en underhållsdos på 5000 IE två gånger dagligen (för kvinnor <80 kg och män <70 kg) eller 7500 IE två gånger dagligen (för kvinnor >80 kg och män >70 kg). Den totala behandlingstiden bör inte överstiga 45 dagar.

Monitorering av den antikoagulanta effekten av dalteparin är vanligtvis inte nödvändig men ska övervägas för speciella patientgrupper (se avsnitt 4.4)

Samtidig behandling med låga doser acetylsalicylsyra rekommenderas.

7. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli

1:a månaden

200 IE/kg kroppsvikt administreras subkutant en gång dagligen under de första 30 behandlingsdagarna. Den totala dagliga dosen bör ej överskrida 18000 IE.

Månad 2-6

En dos på ungefär 150 IE/kg administreras subkutant en gång dagligen. Doseringen anpassas till endossprutor enligt nedanstående tabell:

Vikt (kg)	Dos	Endosspruta 25000 IE/ml
≤56	7500 IE	0,3 ml
57-68	10000 IE	0,4 ml
69-82	12500 IE	0,5 ml
83-98	15000 IE	0,6 ml
≥99	18000 IE	0,72 ml

Dosreduktion vid kemoterapi-inducerad trombocytopeni

Följande dosering har tillämpats i kliniska studier:

Trombocytopeni. I samband med kemoterapi-inducerad trombocytopeni med antal blodplättar <50000/mikroliter avbryts behandlingen tills antalet stiger till över 50000/mikroliter.

Då antal blodplättar ligger mellan 50000 och 100000/mikroliter minskas dosen med 17-33% av initial dos beroende på patientens vikt (se tabell 1). Då antalet har stigit till ≥100,000/mikroliter återinsätts full dos.

Tabell 1. Dosreduktion av Fragmin vid trombocytopeni 50000-100000/mikroliter med användande av förfyllda endossprutor			
Vikt (kg)	Initial Fragmin dos (IE)	Reducerad Fragmin dos (IE)	Dosreduktion i medeltal (%)
≤56	7500	5000	33
57 to 68	10000	7500	25
69 to 82	12500	10 000	20
83 to 98	15000	12 500	17

Tabell 1. Dosreduktion av Fragmin vid trombocytopeni 50000-100000/mikroliter med användande av förfyllda endossprutor

Vikt (kg)	Initial Fragmin dos (IE)	Reducerad Fragmin dos (IE)	Dosreduktion i medeltal (%)
≥99	18000	15 000	17
IE= Internationell Enhet			

Cancer patienter med nedsatt njurfunktion

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion, kreatinin nivå $>3 \times \text{ULN}$, ska dosen justeras så att en anti-Xa-nivå på 1 IE/ml (i intervallet 0,5-1,5 IE/ml) upprätthålls vid mätning 4-6 timmar efter Fragmin injektionen. Om anti-Xa-nivån är under eller över det terapeutiska intervallet, bör Fragmin dosen ökas respektive minskas. Anti-Xa-mätning bör upprepas efter 3-4 nya doser. Dosjusteringen upprepas tills man erhåller en anti-Xa-nivå inom terapeutiska området. Se även avsnitt 5.1.

8. Särskilda patientgrupper

Överviktiga:

Profylaktisk behandling mot venös tromboembolism med Fragmin bör till överviktiga ges i högriskdosering, 5000-7500 IE per dag.

Vid behandling av venös trombos/lungemboli finns begränsad erfarenhet av dosering 200 IE/kg för patienter med normal njurfunktion upp till en vikt på 190 kg. Studiedata för patienter >190 kg saknas (se avsnitt 5.1).

Fragmin förfyllda sprutor är avpassade för varierad kroppsvikt och finns tillgängliga för behandling av patienter upp till 90 kg. För patienter med en vikt över 90 kg bör en kombination av förfyllda sprutor användas anpassat till den totala dos patienten behöver.

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min):

I kliniska studier har profylaktisk behandling med Fragmin i doser upp till 5000 IE per dag vid behandling i upp till 10 dagar till svårt sjuka patienter med gravt nedsatt njurfunktion tolererats väl. Vid användning av behandlingsdoser (10000 IE eller högre) samt då behandlingstiden överstiger 3 dagar, bör anti-Xa-nivåerna kontrolleras (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Behandling av symtomatisk venös tromboembolism (VTE) hos pediatrika patienter från 1 månads ålder och uppåt.

Det rekommenderas att beredningsformer utan bensylalkohol används för pediatrika patienter (se avsnitt 4.4).

Beredningsformer utan bensylalkohol finns tillgängliga.

En slutkoncentration på 2500 IE/ml rekommenderas för att säkerställa exakt dosering för den yngsta åldersgruppen. När spädning krävs, ska den utföras av hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6). För barn yngre än 3 år ska en beredningsform utan bensylalkohol användas.

Behandling av symtomatisk venös tromboembolism hos pediatrika patienter

Den rekommenderade startdosen beroende på pediatrik ålder anges i tabellen nedan.

Tabell 2 - Startdoser för pediatrika patienter med symtomatisk VT E	
Åldersgrupp	Startdos
1 månad till yngre än 2 år	150 IE/kg två gånger dagligen
2 år till yngre än 8 år	125 IE/kg två gånger dagligen
8 år till yngre än 18 år	100 IE/kg två gånger dagligen

Tabell 3 – Pediatrik spädningstabell

Ålder	Rekommenderad koncentration för administrering	Koncentration vid leverans*	
		10000 IE/ml**	25000 IE/ml**
1 månad–2 år	2500 IE/ml	V (aktiv) + 3V (spädningsvätska)	V (aktiv) + 9V (spädningsvätska)
2 år–8 år	10000 IE/ml	Ingen spädning krävs	V (aktiv) + 1,5V (spädningsvätska)
8 år–17 år	10000 IE/ml	Ingen spädning krävs	V (aktiv) + 1,5V (spädningsvätska)***

Slutvolymen för injektion ska vara mellan 0,15 ml och 1,0 ml; om den understiger/överstiger detta intervall ska en mindre respektive mer koncentrerad lösning för administrering beredas.

* Dra upp en lämplig volym (V) på minst 1,0 ml av lösningen så som den levereras och tillsätt sedan spädningsvätska (spädningsvätskans volym uttrycks som en multipel av V). Administrera korrekt volym av den spädda lösningen. För barn > 20 kg kan även koncentrationen 12500 IE/ml administreras direkt, utan spädning.

Ålder	Rekommenderad koncentration för administrering	Koncentration vid leverans*	
		10000 IE/ml**	25000 IE/ml**

** Injektionsflaskorna för flera doser med 10000 IE/ml (10 ml injektionsflaska) och 25000 IE/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller bensylalkohol. För barn yngre än 3 år ska en formulering utan bensylalkohol användas.

*** För barn > 50 kg kan även koncentrationen 25000 IE/ml administreras direkt, utan spädning.

Fragmin är kompatibelt med infusionslösningar med natriumklorid (9 mg/ml) eller glukos (50 mg/ml) i glasflaskor och plastbehållare (se avsnitt 6.6).

Kontroll av anti-Xa-nivåer hos barn

Efter att Fragmin har satts in ska anti-Xa-nivån initialt mätas efter den första, andra eller tredje dosen. Prover för anti-Xa-nivå ska tas 4 timmar efter administreringen.

Doser ska justeras i steg om 25 IE/kg till målnivån för anti-Xa på mellan 0,5 IE/ml och 1 IE/ml och anti-Xa-nivån ska mätas efter varje justering. Underhållsdosen ska individanpassas baserat på den dos som uppnår målnivån för anti-Xa registrerad 4 timmar efter administreringen.

Kontroll av anti-Xa-nivåer ska fortsätta till dess att en lämplig underhållsdos fastställts och fortsätta regelbundet för att bibehålla målnivån för anti-Xa. Hos mycket små barn rekommenderas att

anti-Xa-nivåerna kontrolleras efter första dosen, och tätare kontroller kan behövas som stöd för dosjusteringar tills målnivån för anti-Xa uppnås (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Vid låg och varierande njurfunktion, som hos nyfödda, rekommenderas noggrann kontroll av anti-Xa-nivån.

Liksom för alla trombocytaggregationshämmande medel, är administrering av Fragmin förenad med en risk för systemisk blödning. Försiktighet ska iakttas vid användning av Fragmin i höga doser till nyopererade patienter. Efter behandlingsstart ska patienter övervakas noga med tanke på blödningskomplikationer. Detta kan göras genom regelbunden kroppsundersökning av patienterna, noggrann observation av operationsdränage och regelbundna mätningar av hemoglobin samt bestämningar av anti-Xa.

Säkerhet och effekt för dalteparinnatrium vid profylaxbehandling av VTE hos barn har inte fastställts. Tillgänglig information om profylaxbehandling av VTE finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Pediatrisk population:

Fragmin ges subkutant, helst i den subkutana vävnaden i buken anterolateralt eller posterolateralt, eller på den laterala delen av låren med en vinkel på mellan 45° och 90°.

Utförliga anvisningar om administreringen av Fragmin finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet för dalteparin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II).
- Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning.
- Svår koagulationsrubbing.
- Akut eller subakut septisk endokardit.
- Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra.
- Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalerna och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom).
- Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas i samband med trombocytopeni och trombocytfunktions-störningar, grav leverinsufficiens, grav njurinsufficiens, okontrollerad hypertoni, hypertoni eller diabetisk retinopati. Försiktighet skall också iakttas vid högdosbehandling med Fragmin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom) av nyopererade patienter och andra tillstånd med misstanke på ökad blödningsrisk.

När antikoagulantibehandling används tillsammans med epidural/spinal anestesi eller annan spinalpunktion finns risk för

utvecklande av epidural- eller spinalhematom, vilket kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken ökar om epiduralkatetern kvarligger postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID preparat, trombocythämmare eller andra antikoagulantia). Risken tycks också öka vid upprepade punktion eller skada vid punktion. Om antikoagulantia ges i samband med epidural/spinal anestesi bör patienten noggrant övervakas för kliniska tecken eller symptom på försämrat neurologiskt status.

Insättning eller borttagande av epidural- eller spinalkatetern bör skjutas upp i 10-12 timmar efter administration av dalteparindoser som trombosprofylax, medan vid högre terapeutiska dalteparindoser (såsom 100 - 120 IE/kg var 12:e timme eller 200 IE/kg en gång dagligen) ska intervallet vara minst 24 timmar.

Om en läkare, efter klinisk bedömning, beslutar att ge antikoagulantibehandling i samband med epidural- eller spinalanestesi, måste extrem vaksamhet iakttas och patienten måste övervakas frekvent för att upptäcka eventuella tecken och symptom på neurologisk försämring såsom ryggont, sensoriska eller motoriska nedsättningar (domningar och svaghet i nedre extremiteterna) och dysfunktion av tarm eller urinblåsa. Sjuksköterskor bör utbildas för att upptäcka sådana tecken och symptom. Patienterna bör instrueras att omedelbart underrätta en sjuksköterska eller en läkare om de upplever något av dessa symptom.

Om tecken eller symptom på epiduralt eller spinalt hematom misstänks, kan akut diagnostik och behandling omfatta dekompression av ryggmärgen.

Det finns inga adekvata studier för att utvärdera säker och effektiv användning av Fragmin för att förhindra klafftrombos hos patienter med prostetiska hjärtklaffar. Profylaktiska doser av Fragmin är inte tillräckligt för att förhindra klafftrombos hos patienter med prostetiska hjärtklaffar. Användning av Fragmin kan inte rekommenderas för detta ändamål.

Vid längre tids behandling av instabil kranskärslssjukdom, som t.ex. inför revaskularisering, bör dosreduktion övervägas vid njurfunktionsnedsättning (S-kreatinin >150 mikromol/l.)

Klinisk erfarenhet av Fragmin vid lungemboli med allmän cirkulationsstörning, lågt blodtryck och chock saknas.

Det rekommenderas att trombocyter räknas före påbörjande av Fragmin-behandling och följs regelbundet upp under behandlingen. Speciell försiktighet är nödvändig vid snabbt uppkommande trombocytopeni och svår trombocytopeni (<100 000/mikroliter) associerad med positivt eller okänt resultat av *in vitro* tester på trombocytantikroppar i närvaro av Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin.

Monitorering av den antikoagulantiska effekten av dalteparin är vanligtvis inte nödvändig men ska övervägas för speciella patientgrupper såsom barn, patienter med njursvikt eller de som är mycket magra eller sjukligt överviktiga, gravida eller vid ökad risk för blödning eller retrombos (se avsnitt 4.2 och 4.6). .

Heparin kan hämma adrenal sekretion av aldosteron vilket leder till hyperkalemi, särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk

njurinsufficiens, tidigare metabolisk acidos, förhöjt plasmakalium eller som tar kaliumsparande läkemedel. Risken för hyperkalemi tycks öka med behandlingstidens längd men är vanligtvis reversibel. Plasmakaliumvärden bör mätas hos riskpatienter innan behandling med heparin startas och kontrolleras regelbundet därefter särskilt om behandlingen är längre än ca 7 dagar.

Tiden för klottbildning mätt som APTT förlängs endast i måttlig grad av Fragmin. Dosökningar som syftar till att förlänga APTT kan därför innebära risk för överdosering och blödning. För laboratoriemässig övervakning av effekt rekommenderas funktionella anti-Xa-metoder.

Patienter under akut hemodialys har ett snävare terapeutiskt intervall och mätning av anti-Xa-nivåer bör tillämpas på denna population.

Den biologiska aktiviteten hos olika lågmolekylära hepariner, ofraktionerade hepariner eller syntetiska polysackarider kan inte uttryckas i ett test som medger enkel dosjämförelse mellan olika preparat. Det är därför viktigt att användningsföreskrifterna för respektive produkt iakttas.

Fragmin får inte administreras intramuskulärt. På grund av risken för hematom bör intramuskulär injektion av andra läkemedel undvikas när dygnsdosen av Fragmin överstiger 5000 IE.

Om en patient med instabil kranskärslssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt) drabbas av hjärtinfarkt kan trombolytisk behandling anses nödvändig. Detta medför inte att Fragmin-behandlingen måste avbrytas men ökar risken för blödning.

Pediatrisk population

Anti-Xa-nivåer ska mätas när behandlingen sätts in och efter varje dosjustering (se avsnitt 4.2).

Det finns inga data för barn med cerebral venös trombos och sinustrombos som har CNS-infektion. Blödningsrisken ska utvärderas noga innan och under behandling med dalteparin.

Användning hos äldre

Äldre patienter (särskilt patienter 80 år och äldre) kan ha förhöjd risk för blödning vid doser inom det terapeutiska intervallet. Noggrann klinisk uppföljning rekommenderas.

Allergiska reaktioner

Nålskyddet på Fragmin förfyllda sprutor kan innehålla latex (naturgummi) som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos individer med överkänslighet mot latex (naturgummi).

Hjälpämnen

Bensylalkohol

Beredningsformerna Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/ml (10 ml injektionsflaska) och Fragmin 25000 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller bensylalkohol. Andra beredningsformer utan bensylalkohol finns tillgängliga (se avsnitt 6.1).

Konserveringsmedlet bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos pediatrika patienter, inklusive nyfödda ("gasping syndrome"). Även om normala behandlingsdoser av detta

läkemedel innehåller mängder av bensylalkohol som är avsevärt lägre än de som rapporterats i samband med "gasping syndrome" är den minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet inte känd.

Beredningsformer som innehåller bensylalkohol ska endast användas till för tidigt födda eller nyfödda barn om det är nödvändigt och om det inte finns några andra möjliga alternativ. Det är mer sannolikt att för tidigt födda barn och barn med låg födelsevikt utvecklar toxicitet. Beredningsformer som innehåller bensylalkohol ska inte användas längre än 1 vecka hos barn yngre än 3 år om det inte är nödvändigt.

Om det är nödvändigt att använda en beredningsform av Fragmin som innehåller bensylalkohol är det viktigt att bedöma den kombinerade dagliga metaboliska belastningen av bensylalkohol från alla källor, särskilt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, samt hos gravida eller ammande kvinnor, p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Natrium

Fragmin 2500 IE/0,2 ml; Fragmin 5000 IE (anti-Xa)/0,2 ml; Fragmin 7500 IE (anti-Xa)/0,3 ml; Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/0,4 ml; Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/1 ml; Fragmin 12500 IE (anti-Xa)/0,5 ml; Fragmin 15000 IE (anti-Xa)/0,6 ml och Fragmin 18000 IE (anti-Xa)/0,72 ml innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta och Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/1 ml innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfria". Patienter som

äter natriumfattig kost och föräldrar vars barn behandlas med Fragmin kan informeras om att dessa läkemedelsformuleringar är näst intill "natriumfria".

Fragmin 2500 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller 24,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,21 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/ml (10 ml injektionsflaska) innehåller 113,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,68 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Fragmin 25000 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller 113,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,68 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel kan spädas ytterligare med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2 och avsnitt 6.6) och detta ska tas i beaktande med hänsyn till den totala mängden natrium från alla källor som administreras till patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig medicinering med effekt på hemostatiska funktioner, såsom trombocytaggregationshämmande medel, trombolytiska

läkemedel, icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), vitamin-K antagonister och Dextran, kan förstärka den antikoagulatoriska effekten av Fragmin.

Eftersom NSAID och acetylsalicylsyra i smärtstillande/antiinflammatoriska doser reducerar produktionen av vasodilaterande prostaglandiner, och därmed det renala blodflödet och den renala utsöndringen, ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av dalteparin med NSAID eller höga doser acetylsalicylsyra till patienter med njursvikt.

Om inte specifika kontraindikationer föreligger ska dock patienter med instabil kranskärslsjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt) behandlas med låga doser acetylsalicylsyra.

Eftersom heparin har visats interagera med intravenöst nitroglycerin, höga doser penicillin, sulfinpyrazon, probenecid, etakrynsyra, cytostatika, kinin, antihistaminer, digitalis, tetracyklin er och tobaksrökning och askorbinsyra, kan interaktion med dalteparin inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Dalteparin passerar inte placentan. En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 1000 exponerade utfall) visar inte på missbildningar eller feto/neonatal toxicitet. Fragmin kan användas under graviditet om kliniskt motiverat.

Det finns fler än 2000 publicerade fall (studier, fallserier och fallrapporter) om administrering av dalteparin under graviditet. Jämfört med ofraktionerat heparin, rapporterades en lägre

blödningstendens och minskad risk för osteoporotiska frakturer. Den största prospektiva studien "Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (EThIG), inkluderade 810 gravida kvinnor och undersökte en graviditetsspecifik metod för riskstratifiering (låg, hög, mycket hög risk för venös tromboembolism) med dagliga doser av dalteparin mellan 50 till 150 IE/kg kroppsvikt (i enstaka fall upp till max 200 IE/kg kroppsvikt). Dock finns endast ett begränsat antal randomiserade och kontrollerade studier om användning av lågmolekylärt heparin under graviditet.

Inga teratogena eller fetotoxiska egenskaper hos dalteparin har påvisats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med en ökad risk för blödning, såsom perinatale kvinnor (se avsnitt 4.4). Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern.

Beredningsformerna Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/ml (10 ml injektionsflaska) och Fragmin 25000 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller bensylalkohol som konserveringsmedel. Eftersom bensylalkohol kan passera placenta ska Fragmin utan konserveringsmedel användas under graviditet (se avsnitt 4.4).

Behandlingsmisslyckanden har rapporterats för gravida kvinnor med protesiska hjärtklaffar som har fått antikoagulantia av

låg molekylärt heparin i fulldos. Fragmin har inte studerats tillräckligt för användning till gravida kvinnor med protesiska hjärtaflappar.

Amning:

Små mängder av dalteparinnatrium passerar över i bröstmjolk. Hittills har det i studier påvisats anti-Xa-nivåer av 2-8 % av plasmanivåerna i bröstmjolk (15 kvinnor, tredje till femte amningsdagen, 2-3 timmar efter subkutan administrering av dalteparin). Antikoagulerande effekt på barnet är osannolik.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Fragmin bör göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av Fragmin-behandling för kvinnan.

Beredningsformerna Fragmin 10000 IE (anti-Xa)/ml (10 ml injektionsflaska) och Fragmin 25000 IE (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller bensylalkohol som konserveringsmedel. Eftersom bensylalkohol i maternellt serum sannolikt kan passera till bröstmjolk och absorberas oralt av ett ammande spädbarn ska Fragmin utan konserveringsmedel användas under amning (se avsnitt 4.4).

Fertilitet:

Baserat på aktuella kliniska data finns det inget som tyder på att dalteparinnatrium påverkar fertiliteten. Inga effekter på fertilitet, parning eller peri- och postnatal utveckling noterades när dalteparinnatrium testades i djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fragmin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Cirka 3% av profylaxbehandlade patienter rapporterade biverkningar.

De biverkningar som rapporterats, och som har möjligt samband med dalteparinnatrium, är listade nedan efter klassificering av organsystem och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, < 1000), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Mild trombocytopeni (typ I), som vanligen är reversibel under behandlingen.
	Ingen känd frekvens	Immunologiskt medierad heparin-inducerad trombocytopeni (typ II, med eller utan tillhörande trombotiska komplikationer).
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	

<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Intrakraniell blödning, i något fall fatal
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Blödning
<i>Magtarmkanalen</i>	Ingen känd frekvens	Retroperitoneala blödningar, i något fall fatal
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Övergående transaminasstegring
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Sällsynta	Nekros, övergående alopeci
	Ingen känd frekvens	Utslag
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Subkutant hematoma vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	Ingen känd frekvens	Spinalt eller epiduralt hematoma

Blödningsrisken är dosberoende. Flertalet blödningar är lindriga. Svårare blödningar har rapporterats, i vissa fall fatala.

Heparin kan orsaka hypoaldosteronism vilket kan resultera i en ökning av plasmakalium. I sällsynta fall kan kliniskt signifikant hyperkalemi uppkomma framförallt hos patienter med kronisk njursvikt och diabetes mellitus (se avsnitt 4.4).

En risk för osteoporos har observerats i samband med långvarig behandling med heparin. Även om detta inte har observerats vid behandling med dalteparin kan risken för osteoporos inte uteslutas.

Pediatrisk population:

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna. Säkerheten vid långvarig administrering av dalteparin har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Den antikoagulerande effekten inducerad av dalteparinnatrium kan inhiberas av protamin (1 mg). Protamin neutraliserar förlängningen av koagulationstiden, framkallad av 100 anti-Xa-enheter av Fragmin, medan anti-Xa-aktiviteten neutraliseras till omkring 25-50 %. Protamin har i sig själv en inhiberande effekt på den primära hemostasen och ska bara användas i nödlägen.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia

ATC kod: B01AB04

Fragmin är en antitrombotisk substans som innehåller dalteparinnatrium. Dalteparinnatrium är natriumsaltet av lågmolekylärt heparin och tillverkas genom kontrollerad depolymerisering av heparin. Dalteparinnatrium består av starkt sura sulfaterade polysackaridkedjor med en medelmolekylvikt av 6000 (5600 – 6400). Dalteparinnatrium utvinns ur mukosa från svin. Den antitrombotiska effekten av dalteparinnatrium beror på dess förmåga att förstärka antitrombins inhibering av faktor Xa och trombin. Dalteparinnatrium har, relativt sett, större förmåga att förstärka inhibering av faktor Xa än att förlänga tiden för klottbildning i plasma (APTT). Dalteparinnatrium har relativt liten effekt på trombocytfunktion och trombocytadhesivitet jämfört med heparin och därigenom liten effekt på primär hemostas.

Fragmin har jämförts med placebo som tillägg till standardbehandling hos patienter med instabil kranskärslssjukdom. Utan att påverka mortaliteten reducerades incidensen av hjärtinfarkt under de första 6 behandlingsdygnen från 4,3% till 1,4% (95%CI - 4,7%;-1,3%).

Efter 40 dagar var denna skillnad inte längre signifikant. Behovet av infusion av nitroglycerin och revaskularisering reducerades också under de första 6 dagarna och denna skillnad kvarstod som signifikant under 40 dagar.

Två nordiska studier med totalt 496 patienter har genomförts för att studera effekt och säkerhet av utsträckt trombosprofylax efter elektiv höftledskirurgi. Fragmin 5000 IE gavs subcutant en gång dagligen i upp till 35 dagar postoperativt och jämfördes med

placebo. I båda studierna gav Fragmin en signifikant minskning av frekvensen flebografiskt påvisbar ventrombos och en tendens till minskning även av frekvensen proximala trombosor. Någon säker effekt på frekvensen lungembolier sågs ej. Behandlingen kunde genomföras utan allvarliga blödningskomplikationer.

FAME-studien (N=427) jämförde kortvarig (7 dagar) med förlängd (28 dagar) trombosprofylax med Fragmin efter en större bukoperation. Fler än hälften av patienterna i vardera gruppen genomgick operation för malignitet (60 % och 56 % av patienterna som ingick i grupperna med kortvarig respektive förlängd trombosprofylax). Publicerade data visade att kumulativa incidensen av VTE minskade från 16 % med kortvarig trombosprofylax (29/178 patienter) till 7 % efter förlängd trombosprofylax (12/165) (relativ riskreduktion 55 %; 95 % konfidensintervall 15–76; P = 0,012). Större blödning förekom hos 4/222 (1,8 %) patienter i korttidsbehandlingsgruppen och hos 1/205 (0,5 %) patienter som fick förlängd trombosprofylax.

I en studie med 1501 randomiserade patienter som genomgick elektiv höftledskirurgi jämfördes en profylaxregim med dalteparin påbörjat preoperativt (2500 IE inom 2 timmar före operation) med en regim med postoperativ start samt warfarin. Hos de preoperativt behandlade var incidensen venografiskt eller kliniskt upptäckt VTE 10,9% jämfört med 13,1% hos de med postoperativ start (skillnad 2,2%, 95% CI -0,3;7,1%). Detta kan jämföras med incidensen VTE i warfaringruppen, som var 24%.

I en randomiserad dubbel-blind studie (FRISC II) visades värdet av tidigt genomförd angiografi och revaskularisering för patienter med instabil kranskärslsjukdom. För den grupp patienter som inte

genomgick tidig angiografi/revaskularisering, men som kan anses lämpliga för en revaskularisering, reducerade en fortsatt Fragminbehandling (dos 5000-7500 IE x 2) antalet dödsfall/hjärtinfarkter från 8,3 % i placebogrupper till 3,6 % i Fragmin-gruppen efter 40 dagars dubbel-blind behandling. Data efter en revaskularisering är ej med i analysen. Alla patienter behandlades initialt med Fragmin 120 IE/kg två gånger dagligen under 5-7 dagar. Ett ökat antal blödningar inträffade hos de Fragmin-behandlade.

I en retrospektiv studie analyserades 135 patienter som genomgått bariatrisk kirurgi och som fick tromboprofylax med Fragmin 7500 IE per dag. Kroppsvikten på patienterna var 148,8 +/- 31,2 kg och BMI ≥ 40 . 81 patienter (60%) hade en anti-Xa-nivå inom målvärdet (0,2-0,5 enheter/ml), 48 (30%) lägre än 0,2 och 13 (10%) över 0,5 enheter/ml. Man såg ett signifikant inverst förhållande mellan anti-Xa-nivåer och kroppsvikt. Tre blödningshändelser noterades.

I en prospektiv studie på 37 överviktiga patienter med venös tromboembolism och normal njurfunktion som fick behandling med Fragmin 200 IE/kg (baserat på verklig kroppsvikt) mättes dalvärdet för anti-Xa på dag 3 och 5 under behandlingen samt toppvärdet för anti-Xa på dag 3. Den tyngsta patienten vägde 190 kg med ett BMI på 58. Patienterna delades in i 3 viktklasser: A inom 20% av idealvikten, B 20-40% över idealvikt och C mer än 40% över idealvikten.

Ingen relevant skillnad i anti-Xa-nivåer mellan de olika grupperna observerades vid någon mätning. Inga tromboemboliska händelser eller blödningar drabbade någon patient under studien.

I en prospektiv multicenter kohortstudie (DIRECT studien) behandlades 138 allvarligt sjuka patienter med njurinsufficiens (kreatinin clearance $18,9 \pm 6,5$ ml/min) med Fragmin 5000 IE per dag som profylax mot venös tromboembolism. Medianen för behandlingstiden var 7 dagar. Dalvärdet för anti-Xa mättes 2 gånger per vecka, 20 timmar efter föregående subkutana injektion. Djup ventrombos-profylax med Fragmin, 5000 IE en gång dagligen, associerades inte med någon kraftig antikoagulationseffekt orsakad av läkemedelsbioackumulering. Toppvärden för anti-Xa som mättes under studien överensstämde väl med de profylaktiska nivåer av anti-Xa som ses bland hospitaliserade medicinpatienter samt kirurgiska patienter 0,20–0,40 IE/ml.

I en prospektiv studie (ETHIG) inkluderades 810 gravida patienter vilka behandlades med Fragmin utifrån en riskbedömning för venös tromboembolism. Kvinnor med låg risk fick 50-100 IE/kg i 14 dagar post partum. Kvinnor med hög risk eller mycket hög risk fick behandling från det att de gick in i studien, ante partum, upp till 6 veckor post partum i doser om 50-100 IE/kg respektive 100-200 IE/kg beroende på risknivå. Symptombärande venös tromboembolism observerades inte i något fall i gruppen med låg risk, i 3 fall (2 ante partum och 1 post partum) respektive i 2 fall (båda postpartum) i grupperna med hög och mycket hög risk. 24 fall av allvarlig men ej fatal, blödning noterades varav 9 blödningar bedömdes vara associerade till behandling med Fragmin. På gruppnivå sågs ingen korrelation mellan kliniskt relevanta blödningar och tillgängliga värden på anti-Xa.

I en prospektiv multicenterstudie (PROTECT) jämfördes effekten av dalteparin 5000 IE en gång dagligen med ofraktionerat heparin 5000 IE två gånger dagligen som profylax mot tromboembolism

hos 3746 kritiskt sjuka patienter av medicinska (76 %) och kirurgiska skäl som var inlagda på intensivvårdsavdelningen i minst 3 dagar. Cirka 90 % av patienterna behövde mekanisk ventilation. Medianen för behandlingslängden med studieläkemedlet var 7 dagar i båda grupperna (interkvartilintervall 4 till 12). Det fanns ingen signifikant skillnad vad avser förekomsten av proximal djup ventrombos i benen (primär endpoint) mellan de två grupperna. För lungembolism (sekundär endpoint) sågs en signifikant riskminskning (24 av 1873 jämfört med 43 av 1873 patienter). Inga signifikanta skillnader mellan de två grupperna detekterades vad avser frekvensen av större blödning eller dödsfall på sjukhuset.

I en prospektiv, öppen multicenterstudie (CLOT) studerades 676 patienter med aktiv cancer och nydiagnostiserad, objektivt bekräftad akut djup ventrombos och/eller lungembolism. Patienterna randomiserades till dalteparin eller dalteparin och en oral antikoagulantia (warfarin) i 6 månader. Patienterna utvärderades för återfall av symptomatisk venös tromboembolism varannan vecka i 6 månader. Totalt 27 av 336 patienter (8 %) i dalteparin-armen och 53 av 336 patienter (15,8%) i antikoagulantia-armen upplevde åtminstone en episod av objektivt bekräftad, symptomatisk djup ventrombos och/eller lungemboli under studieperioden. En signifikant absolut riskreduktion på 7,7 % (RR=0,48, 95 % CI [0,30-0,77], p=0,0016) för återfall i venös tromboembolism vid sex månader visades med dalteparin. För delkomponenten lungembolism sågs dock ingen relevant skillnad.

Lee et al (2003) Primära effektmåttändelser

Händelser	Dalteparin (n=336)	Oral Antikoagulantia (n=336)

Djup ventrombos	14	37
Icke-fatal lungembolism	8	9
Fatal lungembolism	5	7
Totalt	27	53

I en post hoc-analys av CLOT-studien hos en subpopulation (N=162) med måttligt (n=147) eller gravt (n=15) nedsatt njurfunktion sågs en reduktion av återfall av symtomatisk VTE bland dalteparin-behandlade patienter jämfört med VKA-behandlade patienter. Frekvensen av blödningshändelser för båda behandlingarna var liknande. Doseringen av dalteparin var rekommenderad dos för behandling av cancerpatienter utan njursvikt. Kontroll av anti-Xa-nivåerna bör övervägas för att ytterligare stärka säkerheten, i synnerhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Parrot-studien (A6301091): En öppen fas IIb-studie på vuxna i åldern 18 till 85 år för att optimera behandling för förebyggande av koagulering i det extrakorporeala systemet under hemodialys för studiedeltagare med kronisk njurinsufficiens.

Tabell 4: Studiens demografi och studiedesign

Diagnos	Dalteparindosering, administreringssätt och -längd.	Studiedeltagare
Studiedeltagare med njursvikt i terminalfas som kräver 3 eller 4	5000 IE enkel bolusdos ges i artärsidan av dialysapparaten vid	152 studiedeltagare deltog och behandlades

behandlingar med he modialys (i 4 timmar eller mindre) per vecka, utan andra kända risker för blödning.	start av proceduren. Dosen kunde justeras genom att ökas/minskas med 500 IE eller 1000 IE, enligt provarens bedömning. Kriterier för dosjustering var förekomst av koaguleringsgrad 3 eller 4, mindre blödning under hemo dialys eller mellan hemodialysbehandlin garna, förlängd tid för kompression av accessen (> 10 minuter) eller andra kliniska händelser. Studiens längd var högst 20 hemodialysbehandlin gar.	Kön: 106 män, 46 kvinnor
--	---	-------------------------------------

Den genomsnittliga andelen lyckade hemodialysbehandlingar (definierat som ett behandlingstillfälle som slutfördes som planerat, utan att behöva avslutas i förtid på grund av koagulering i hemodialyskretsen) var 99,9 % (2774 av 2776 utvärderingsbara hemodialysbehandlingar; 50 hemodialysbehandlingar exkluderades från analysen eftersom effekten av dalteparinnatrium inte kunde

bedömas), med ett 95% CI på 99,7 % till 100,0 %. Ingen hemodialysbehandling avslutades i förtid på grund av en säkerhetshändelse i form av blödning.

Bland studiedeltagare som slutförde minst en hemodialysbehandling justerades dalteparindosen för 79 (52,3 %) deltagare och 72 (47,7 %) deltagare fick den fasta standarddosen på 5000 IE per hemodialysbehandling vid alla hemodialysbehandlingar.

Det fanns ingen evidens för bioackumulering baserat på anti-Xa-serumnivåer. Endast 2 studiedeltagare hade ett värde före hemodialysbehandling över gränsvärdet på $< 0,4$ IE/ml vid hemodialysbehandling 10, men detta hade gått tillbaka vid hemodialysbehandling 20.

Pediatrik population:

Behandling av symtomatisk venös tromboembolism (VTE) hos pediatriska patienter

I en öppen, klinisk multicenterstudie i fas 2 studerades 38 pediatriska patienter med objektivt diagnostiserad akut djup ventrombos (DVT) och/eller lungemboli (PE). (24 pojkar, 14 flickor) som representerade 5 ålderskohortgrupper, med cancer (N = 26) och utan cancer (N = 12). Totalt 26 patienter slutförde studien och 12 avbröt tidigare (4 på grund av biverkningar, 3 patienter drog tillbaka sitt samtycke och 5 av andra skäl). Patienterna behandlades med dalteparin två gånger dagligen i upp till 3 månader, med startdoser beroende på ålder och vikt och med en dosjusteringsökning på 25 IE/kg. Effekten av behandlingen i fråga om regression, progression, upplösning och utebliven förändring av kvalificerande VTE bedömdes genom bilddiagnostik vid screening

och vid studiens slut (EOS). När studien slutfördes hade (N = 34) 21 (61,8 %) patienter uppnått upplösning av den kvalificerande VTE:n, 7 (20,6 %) patienter uppvisade regression, 2 (5,9 %) patienter uppvisade utebliven förändring, ingen patient uppvisade progression och 4 (11,8 %) patienter bidrog inte med data till denna analys. Dessutom upplevde 1 (2,9 %) patient en ny VTE under studien. Mediandoserna av dalteparin (IE/kg) som krävdes för att uppnå en terapeutisk anti-Xa-nivå (0,5 till 1,0 IE/ml) under dosjusteringsperioden på 7 dagar presenteras i tabell 4. Terapeutiska anti-Xa-nivåer (0,5 till 1,0 IE/ml) uppnåddes inom 2,6 dagar, i genomsnitt. Blödningshändelser hos patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet (N = 38) omfattade 1 (2,6 %) större blödningshändelse, 0 (0 %) kliniskt relevanta, ej större blödningshändelser, 16 (42,1 %) mindre blödningshändelser, och 14 (36,8 %) patienter hade inga blödningshändelser.

Tabell 5 - Medianunderhållsdoser av dalteparin (IE/kg) efter dosjustering (med ökningar i steg om 25 IE/kg) kopplade till terapeutisk anti-Xa-nivå (0,5 till 1,0 IE/ml) efter ålderskohort (N = 34)

Ålderskohort	N	Mediandos (IE/kg)
0 till yngre än 8 veckor	0	Inte tillämpligt
Äldre än eller 8 veckor till yngre än 2 år	2	208
Äldre än eller 2 år till yngre än 8 år	8	128
Äldre än eller 8 år till yngre än 12 år	7	125

Äldre än eller 12 år till yngre än 19 år	17	117
--	----	-----

I en prospektiv, randomiserad, kontrollerad klinisk multicenterstudie utvärderades längden på behandlingen av trombos hos 18 barn (0 till 21 år) som fick antikoagulantibehandling med dalteparin två gånger dagligen, och dalteparindosen per kg som krävdes för att uppnå en anti-Xa-nivå på 0,5–1,0 IE/ml 4–6 timmar efter dosering fastställdes per åldersgrupp (förspecificerade som spädbarn < 12 månader, barn 1–< 13 år och ungdomar 13–< 21 år).

Resultaten av studien visade att de terapeutiska mediandoserna (intervall) per åldersgrupp var följande: spädbarn (N = 3), 180 IE/kg (146–181 IE/kg); barn (N = 7), 125 IE/kg (101–175 IE/kg); och ungdomar (N = 8), 100 IE/kg (91–163 IE/kg).

En retrospektiv analys granskade kliniska resultat och laboratorieresultat av profylaktisk och terapeutisk användning av dalteparin hos barn (0–18 år) vid en enda institution (Mayo Clinic) för behandling av VTE från 1 december 2000 till och med 31 december 2011.

Behandlingsdata för totalt 166 patienter granskades, inklusive 116 patienter som fick profylaxdoser av dalteparin och 50 patienter som fick terapeutiska doser. De 50 patienter som fick terapeutiska doser, antingen en eller två gånger dagligen, omfattade 13 patienter under 1 års ålder och 21 patienter med maligniteter. Resultaten visade att patienter under 1 års ålder behövde avsevärt högre viktbaserad dosering för att uppnå terapeutiska

anti-Xa-nivåer jämfört med barn (1–10 år) eller ungdomar (> 10–18 år) (genomsnittliga dosenheter/kg/dag: 396,6 jämfört med 236,7 respektive 178,8, $p < 0,0001$).

Av de 50 barn som fick behandling i denna retrospektiva studie var 17 småbarn yngre än 2 års ålder (genomsnittlig ålder 6 månader; 10/17 pojkar). De flesta av småbarnen (12/17) doserades två gånger dagligen med en medianstartdos av dalteparin på 151 IE/kg; (intervall 85–174 IE/kg); 5 småbarn doserades enbart en gång dagligen med liknande doser. De 17 småbarnen behandlades i mellan 1 till 3 månader (mediantid 2 månader) och VTE upplöstes hos 82 %; ingen av patienterna drabbades av blödningskomplikationer eller biverkningar relaterade till dalteparin.

Profylax av venös tromboembolism hos pediatrika patienter

En prospektiv studie (Nohe et al 1999) undersökte effekten, säkerheten och sambandet mellan dos och dalteparins anti-Xa-aktivitet i plasma vid profylax och behandling av arteriell och venös trombos hos 48 pediatrika patienter (32 pojkar, 16 flickor; födda prematurt i vecka 31 till 18 års ålder). Åtta barn med riskfaktorer för trombos (fetma, protein C-brist, karcinom) fick dalteparin som immobiliseringsprofylax och 2 som "högrisk"-profylax efter hjärtkirurgi (grupp I). Trettiosex barn fick dalteparin som behandling efter arteriella eller venösa tromboemboliska händelser (grupp II–IV). I behandlingsgruppen behandlades 8 av 36 barn (22 %) med dalteparin för att förebygga ny ocklusion efter framgångsrik trombolysbehandling (grupp II), 5 av 36 (14 %) efter otillräcklig, misslyckad trombolysbehandling med rtPA eller

urokinas (grupp III) och 23 av 36 (64 %) för primär antitrombotisk behandling på grund av kontraindikationer för trombolys (grupp IV).

I denna studie behövde 10 patienter som fick dalteparin för trombosprofylax en underhållsdos på 95 ± 52 IE/kg subkutan (s.c.) en gång dagligen för att uppnå en anti-Xa-nivå på 0,2 till 0,4 IE/ml över en period på 3 till 6 månader. Ingen tromboembolisk händelse inträffade hos de 10 patienter som fick dalteparin som trombosprofylax.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Halveringstiden för anti-Xa efter intravenös respektive subkutan injektion är ca 2 respektive 3-4 timmar och är icke-dosberoende inom terapeutiskt intervall. Halveringstiden är längre hos uremiska patienter vilket tyder på att dalteparinnatrium huvudsakligen elimineras renalt.

Biotillgängligheten är ca 90% efter subkutan injektion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för subkutan (s.c.) dalteparin två gånger dagligen, mätt som anti-faktor Xa-aktivitet, karakteriserades hos 89 pediatriska patienter med eller utan cancer i två kliniska studier och 1 observationsstudie. Farmakokinetiken (PK) för dalteparin beskrevs med en 1-kompartmentsmodell med linjär absorption och eliminering och PK-parametrar visas i tabell 5. Efter korrigering för kroppsvikt minskade clearance (CL/F) med stigande ålder, medan distributionsvolymen vid steady-state (V_d/F) förblev likartad. Den genomsnittliga halveringstiden i elimineringsfasen ökade med ålder.

Tabell 6 – Farmakokinetiska parametrar för dalteparin i pediatrik population

Parameter	Födelse < 8 veckor	≥ 8 veckor till < 2 år	≥ 2 år till < 8 år	≥ 8 år till < 12 år	≥ 12 år till < 19 år
Antal patienter (N)	6	13	14	11	45
Medianålder (intervall) (år)	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)
Härledd genomsnittlig (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)
Härledd genomsnittlig (SD) V_d/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Härledd (SD) $t_{1/2\beta}$ (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)
CL=clearance, F=Absolut biotillgänglighet, SD=standardavvikelse, $t_{1/2\beta}$ =halveringstid i elimineringsfasen, V_d =distributionsvolym.					

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten för dalteparinnatrium är väsentligt lägre än för heparin. Den enda signifikanta reaktion, som konsekvent återkom under toxicitetsstudierna efter administrering av höga dosnivåer, var lokal blödning vid injektionsstället. Effekten var dosberoende både avseende incidens och grad, och var inte kumulativ.

Den lokala blödningsreaktionen korrelerade med dosrelaterade förändringar i antikoagulerande effekt, mätta som APTT och anti-Xa-aktivitet.

Det visades att dalteparinnatrium inte har större osteopen effekt än heparin, då denna effekt var jämförbar vid ekvivalenta doser. Oavsett administreringsväg, dos eller behandlingstid, noterades ingen organtoxicitet. Inga mutagena effekter noterades. Inga embryotoxiska eller teratogena effekter, och inga effekter på fertilitet, parning eller peri- och postnatal utveckling noterades.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsvätska utan konserveringsmedel:
natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

Injektionsvätska med konserveringsmedel:
bensylalkohol, vatten för injektionsvätskor

Förfylld spruta

vatten för injektionsvätskor

Förfylld spruta 2500 IE innehåller dessutom natriumklorid.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Injektionsvätska utan konserveringsmedel: 3 år

Injektionsvätska med konserveringsmedel: 2 år obruten förpackning. Flaskan får användas inom 7 dagar efter öppnandet till flera patienter och inom 14 dagar om det gäller enskild patient.

Förfylld spruta: 3 år

Fragmin 10000 IE/ml ampull, Fragmin 10000 IE/ml (10 ml injektionsflaska) och Fragmin 25000 IE/ml (4 ml injektionsflaska) spädd med fysiologisk koksaltlösning (9 mg/ml) eller glukos (50 mg/ml) till en koncentration på 2500 IE/ml: kemisk och fysisk hållbarhet har påvisats i 24 timmar (beredningsformer utan bensylalkohol) vid 20 °C och 48 timmar (beredningsformer innehållande bensylalkohol) vid 25 °C vid förvaring i en polypropenspruta eller glasinjektionsflaska.

Från mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande och spädning utesluter risk för mikrobiell kontamination. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden vid användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas.

Ampull av glas.

Förfylld spruta av glas.

Injektionsvätska utan konserveringsmedel

2500 IE/ml, injektionsvätska: 10x4 ml injektionsflaskor 10000 IE/ml,
injektionsvätska: 10x1 ml ampuller

Injektionsvätska med konserveringsmedel

10000 IE/ml injektionsvätska: 1x10 ml injektionsflaska

25000 IE/ml injektionsvätska: 1x4 ml injektionsflaska

Alla flaskor är förslutna med aluminiumförsegling och flip off kapsyler.

Förfylld spruta

2500 IE (0,2 ml à 12500 IE/ml): 2x1, 10x1, 100x1 st

5000 IE (0,2 ml à 25000 IE/ml): 2x1, 5x1, 10x1, 25x1, 100x1 st

7500 IE (0,3 ml à 25000 IE/ml): 5x1, 10x1 st

10000 IE (0,4 ml à 25000 IE/ml): 2x1, 5x1, 6x5x1 st

12500 IE (0,5 ml à 25000 IE/ml): 2x1, 5x1, 6x5x1 st

15000 IE (0,6 ml à 25000 IE/ml): 2x1, 5x1, 6x5x1 st

18000 IE (0,72 ml à 25000 IE/ml): 2x1, 5x1, 6x5x1 st

Injektionsvätskan tillhandahålls i en förfylld endosspruta (glas typ I) med ett nålskydd (gummi), en kolvpropp (klorbutylgummi), en sprutkolv (polypropylen eller polystyren) och ett stickskydd som en säkerhetsfunktion. Nålskyddet kan innehålla latex (se avsnitt 4.4).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Färdigberedd infusionsvätska skall förbrukas inom 12 timmar. Förfylld spruta innehåller en liten luftbubbla, större delen blir kvar i sprutans topp och den lilla mängd luft som kan komma ut i fettvävnaden är ofarlig.

När spädning till en koncentration på 2500 IE/ml krävs kan Fragmin spädas med infusionslösningar med natriumklorid (9 mg/ml) eller glukos (50 mg/ml) i glasflaskor och plastbehållare. Se spädningstabellen i avsnitt 4.2.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter spädning (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Utförliga anvisningar om administreringen av Fragmin finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2500 IE/ml, injektionsvätska 10754
10000 IE/ml, injektionsvätska 10944
10000 IE/ml, injektionsvätska (med konserveringsmedel) 11680

25000 IE/ml, injektionsvätska (med konserveringsmedel) 12690

Förfylld spruta 2500 IE 10755

Förfylld spruta 5000 IE 10756

Förfylld spruta 7500 IE 19745

Förfylld spruta 10000 IE 19746

Förfylld spruta 12500 IE 19747

Förfylld spruta 15000 IE 19748

Förfylld spruta 18000 IE 19749

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2500 IE/ml, injektionsvätska 1988-03-18

10000 IE/ml, injektionsvätska 1989-04-28

10000 IE/ml, injektionsvätska (med konserveringsmedel)
1992-12-04

25000 IE/ml, injektionsvätska (med konserveringsmedel)
1995-08-16

Förfylld spruta 2500 IE 1988-03-18

Förfylld spruta 5000 IE 1988-03-18

Förfylld spruta 7500 IE 1996-02-26

Förfylld spruta 10000 IE 1997-01-27

Förfylld spruta 12500 IE 1997-01-27

Förfylld spruta 15000 IE 1997-01-27

Förfylld spruta 18000 IE 1997-01-27

Förnyat godkännande: 2007-12-04

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-11