

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 2 500, 10 000, 12 500 respektive 25 000 IE anti-Xa.

En förfylld spruta innehåller 2 500, 5000, 7500, 10000, 12 500, 15000 respektive 18 000 IE anti-Xa.

Hjälpämne:

Fragmin 10000 IE/ml injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel) och Fragmin 25000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel) innehåller bensylalkohol (konserveringsmedel) 14 mg/ml.

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 ca 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 ej utföras.

Doseringen kan anpassas till de förfyllda endossprutorna enligt nedanstående tabell.

| Vikt (kg) | Dos | Fölfyllt endosspruta (25 000 IE/ml) |
|-----------|-----------|-------------------------------------|
| 46-56 | 10 000 IE | 0,4 ml |
| 57-68 | 12 500 IE | 0,5 ml |
| 69-82 | 15 000 IE | 0,6 ml |
| 83-90 | 18 000 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 subkutant 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 behandling är vanligen nödvändig.

2. Behandling av lungemboli

Fragmin administreras subkutant 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

Vid kronisk njursvikt, patienter utan känd blödningsrisk:

Hemodialys och hemofiltration under högst 4 timmar: Dosering såsom nedan eller enbart intravenös bolusinjektion av 5 000 IE.

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. Denna dos ger vanligtvis plasmanivåer av anti-Xa i intervallet 0,5-1,0 IE anti-Xa/ml.

Vid akut njursvikt, patienter med hög blödningsrisk:

Intravenös bolusinjektion av 5-10 IE/kg kroppsvikt, följd av intravenös infusion av 4-5 IE/kg kroppsvikt och timme. Plasmanivån bör ligga i intervallet 0,2-0,4 IE anti-Xa/ml.

4. Trombosprofylax vid kirurgi

Allmän kirurgi med risk för tromboemboliska komplikationer:

2 500 IE subkutant 1-2 timmar före operation och därefter 2 500 IE subkutant varje morgon. Behandlingen pågår i 5-7 dygn, eller längre om patienten fortfarande inte är mobiliserad.

Allmän kirurgi med ytterligare riskfaktorer:

5 000 IE subkutant kvällen före operation och därefter 5 000 IE subkutant varje kväll. Behandlingen pågår tills patienten är mobiliserad, i allmänhet 5-7 dygn eller längre.

Alternativt ges 2 500 IE subkutant 1-2 timmar före operation, samt 2 500 IE subkutant 8-12 timmar senare. Under de följande dagarna av behandlingen ges 5 000 IE subkutant varje morgon.

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 trombosprofylax med Fragmin upp till fem veckor efter operationen (Se 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 |

| | Dosering s.c. | | | |
|-------------------------------------|---------------|---------|---------|--------------------------------|
| 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. Trombosprofylax 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 10 000 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 antikoagulantiska 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 18 000 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 25 000 IE/ml |
|-----------|-----------|--------------------------|
| ≤56 | 7500 IE | 0,3 ml |
| 57-68 | 10 000 IE | 0,4 ml |
| 69-82 | 12 500 IE | 0,5 ml |
| 83-98 | 15 000 IE | 0,6 ml |
| ≥99 | 18 000 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 <50 000/mikroliter avbryts behandlingen tills antalet stiger till över 50 000/mikroliter.

Då antal blodplättar ligger mellan 50 000 och 100 000/mikroliter minskas dosen med 17-33% av initial dos beroende på patientens vikt (se tabell 1). Då antalet har stigit till $\geq 100,000$ /mikroliter återinsätts full dos.

Tabell 1. Dosreduktion av Fragmin vid trombocytopeni 50 000-100 000/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 | 10 000 | 7500 | 25 |
| 69 to 82 | 12 500 | 10 000 | 20 |
| 83 to 98 | 15 000 | 12 500 | 17 |
| ≥ 99 | 18 000 | 15 000 | 17 |

IE= Internationell Enhet

Cancer patienter med nedsatt njurfunktion. Vid kraftigt nedsatt njurfunktion, kreatinin nivå $>3xULN$, 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.

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 (10 000 IE eller högre) samt då behandlingstiden överstiger 3 dagar, bör anti-Xa nivåerna kontrolleras (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dalteparin för barn har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Kontroll av anti-Xa-nivåer hos barn

Mätning av maximala nivåer av anti-Xa cirka 4 timmar efter dosering bör övervägas för vissa särskilda populationer som får Fragmin, t.ex. barn. Vid terapeutisk behandling med doser administrerade en gång dagligen bör maximal nivå av anti-Xa generellt ligga mellan 0,5 och 1,0 IE/ml mätt 4 timmar efter dosering. Vid låg och föränderlig fysiologisk njurfunktion, som hos nyfödda, rekommenderas noggrann kontroll av anti-Xa-nivån. Vid profylaxbehandling bör nivån av anti-Xa generellt ligga mellan 0,2 och 0,4 IE/ml.

Liksom för alla trombocyttaggregationshämmande 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.

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 koagulationsrubbnings.
- 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.

Fragmin 10000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel) och Fragmin 25000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel) innehåller bensylalkohol. Får ej ges till barn under 3 år (se avsnitt 4.4).

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.

Vid antikoagulantibehandling tillsammans med epidural/spinal anestesi eller annan spinalpunktion finns risk för utvecklandet av

epidural- eller spinalhematom, vilket kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken ökar om epiduralkatetern kvarliggert 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 anesthesi 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 spinalanesthesi, måste extrem vaksamhet iakttas och patienten måste övervakas frekvent för att upptäcka eventuella tecken och symptom på neurologisk försämring såsom ryggont, sensoriska eller motoriska brister (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 kranskärslsjukdom, 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 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 antikoagulant effekt 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 acidosis, 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 kronisk hemodialys med Fragmin fordrar som regel få dosjusteringar och därmed få kontroller av anti-Xa nivåer. Patienter under akut hemodialys har ett mindre terapeutiskt intervall och bör ha en mer omfattande övervakning av anti-Xa nivåer.

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 kranskärlssjukdom (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.

Pediatrik population

Klinisk erfarenhet från behandling av barn är begränsad. Om Fragmin skall användas på barn skall anti-Xa nivåre mätas.

Fragmin 10000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel) och Fragmin 25000 IE/ml, injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel) innehåller bensylalkohol. Kan ge förgiftningar eller anafylaktiska reaktioner hos barn under 3 år. Får ej ges till spädbarn (se avsnitt 4.3)

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig medicinering med effekt på hemostatiska funktioner, såsom trombocyttaggregationshämmande 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 skall 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, sulfipyrazon, probenecid, etakrynsyra, cytostatika, kinin, antihistaminer, digitalis, tetracykliner 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 perinatala kvinnor (se avsnitt 4.4). Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern.

Fragmin 10000 IE/ml och Fragmin 25000 IE/ml, injektionsvätska, lösning, innehåller bensylalkohol som konserveringsmedel. Bensylalkohol kan eventuellt passera placenta. Fragmin utan konserveringsmedel ska därför användas under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Behandlingsmisslyckanden har rapporterats för gravida kvinnor med protesiska hjärtklaffar som har fått antikoagulantia av lågmolekylärt heparin i fulldos. Fragmin har inte studerats tillräckligt för användning till gravida kvinnor med protesiska hjärtklaffar.

Amning:

Små mängder av dalteparinnatrium passerar över i bröstmjolk. Hittills har i studier påvisats anti-Xa-nivåer av 2-8 % av

plasmanivåerna i bröstmjök (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.

Fertilitet

Baserat på befintliga kliniska data finns det inget som tyder på att dalteparinnatrium påverkar fertiliteten. Ingen effekt på fertilitet, parning eller peri- och postnatal utveckling noterades när dalteparinnatrium testades på 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 ($\geq 1/10\ 000$, < 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 |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | Ingen känd frekvens | 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 hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället |

| | | |
|---|---------------------|---------------------------------|
| <i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i> | Ingen känd frekvens | Spinalt eller epiduralt hematom |
|---|---------------------|---------------------------------|

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.

Pediatrik population:

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

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 skall bara användas i nödlägen.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulation

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 6 000 (5 600 – 6 400). 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 kranskärslsjukdom. Utan att påverka mortaliteten reducerades incidensen av hjärtinfarkt under de första 6 behandlingsdyggen 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 s.c. en gång dagligen 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.

I en studie med 1501 randomiserade patienter som genomgick elektiv höftledskirurgi jämfördes en profylaxregim med dalteparin påbörjat preoperativt (2500 IU 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 placebogruppen 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 trombosprofylax med Fragmin 7500 IE per dag. Kroppsvikten på patienterna var 148,8 +/- 31,2 kg och BMI \geq 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 +/- 6,5 ml/min) med Fragmin 5000 IE per dag som profylax mot venös tromboembolism. Medianen för behandlingens längd var 7 dagar. Dalvärdet för anti-Xa mättes 2 gånger per vecka, 20 timmar efter föregående subkutana injektion. 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. Symptomgivande 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 5 000 IE en gång dagligen med ofraktionerat heparin 5 000 IE två gånger dagligen som profylax mot tromboembolism hos 3 746 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 behandlingstiden med studieläkemedlet var 7 dagar i båda grupperna (interkvartil intervall 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 |

Pediatrik population:

Det finns begränsad information om säkerhet och effekt vid användning av dalteparin till pediatrika patienter. Om dalteparin används till dessa patienter, ska anti-Xa-nivån följas.

Den största prospektiva studien 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 (Nohe et al 1999).

Nohe et al (1999) Studiedemografi och studiedesign

| Design | Patienter | Diagnos | Indikation, Fragmin-dos, anti-Xa-mål, duration | | |
|------------------------------------|---|--|---|---|---|
| Enkelcenter, öppen studie (n = 48) | Ålder: 31 veckor prematur till 18 år Kön: 32 pojkar, 16 flickor | Arteriell eller venös trombos; PVOD; PPH | Profylax: (n = 10) 95 ± 52 anti-Xa IE/kg sc dagligen; 0,2 0,4 IE/ml 3 6 månader | Primär terapi: (n = 25) 129 ± 43 anti-Xa IE/kg sc dagligen; 0,4 1,0 IE/ml 3 6 månader | Sekundär terapi: (n = 13) 129 ± 43 anti-Xa IE/kg sc dagligen; 0,4 1,0 IE/ml 3 6 månader |

I denna studie inträffade ingen tromboembolisk händelse hos de 10 patienter som fick dalteparin som trombosprofylax. Hos de 23 patienter som fick dalteparin som primär antitrombotisk behandling för arteriell eller venös trombos sågs fullständig rekanalisering hos 7/23 (30 %), partiell rekanalisering hos 7/23 (30 %) och ingen rekanalisering hos 9/23 (40 %). Hos de 8 patienter som fick dalteparin som sekundär antitrombotisk behandling efter framgångsrik trombolys, upprätthölls eller förbättrades rekanaliseringen. Hos de 5 patienter som fick dalteparin som sekundär behandling efter trombolys med utebliven effekt sågs ingen rekanalisering. Mindre blödningar, rapporterade hos 2/48 barn (4 %), avstannade efter dossänkning. Patienternas

trombocyttal låg i intervallet 37 000/ μ l till 547 000/ μ l. Författarna kopplade trombocyttal som understeg det normala (150 000/ μ l) till immunhämmande behandling. En sänkning av trombocyttalet ≥ 50 % av det initiala värdet, ett tecken på heparininducerad trombocytopeni typ 2 (HIT2), observerades inte hos någon patient. För både profylax- och behandlingsgrupperna var dalteparindoserna (anti-Xa IE/kg) som krävdes för att uppnå målet för anti-Xa-aktivitet (IE/ml) omvänt proportionella till åldern ($r^2 = 0,64$, $P = 0,017$; $r^2 = 0,13$, $P = 0,013$). Förutsägbarheten hos antikoagulationseffekten vid viktjusterade doser förefaller minska hos barn jämfört med vuxna, troligen på grund av ändrad plasmabindning (se avsnitt 5.2).

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.

Pediatrik population:

Spädbarn som är yngre än cirka 2-3 månader eller som väger < 5 kg har ökat behov av lågmolekylärt heparin per kg, troligen på grund av den större distributionsvolymen. Alternativa förklaringar av det ökade behovet av lågmolekylärt heparin per kroppsvikt hos små barn kan vara förändrad farmakokinetik för heparin och/eller minskat uttryck av heparins antikoagulationsaktivitet hos barn på grund av minskad plasmakoncentration av antitrombin.

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

Fragmin injektionsvätska är blandbar med isoton natriumklorid (9 mg/ml) eller isoton glukos (50 mg/ml) infusionsvätska i glasflaska eller plastkärl. Fragmins blandbarhet med andra produkter har inte studerats.

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

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

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.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB

191 90 Sollentuna

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

2016-10-31