1. LEGEMIDLETS NAVN

Fragmin 2 500 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Fragmin 10 000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning med konserveringsmiddel

Fragmin 2 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Fragmin 5 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Fragmin 7 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Fragmin 10 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Fragmin 12 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Fragmin 15 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Fragmin 18 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dalteparinnatrium.

Hetteglass

Fragmin 2 500 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning
1 ml oppløsning inneholder 2 500 IE dalteparinnatrium. Hvert hetteglass med 4 ml oppløsning inneholder 10 000 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 10 000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning
1 ml oppløsning inneholder 10 000 IE dalteparinnatrium. Hvert hetteglass med 10 ml oppløsning inneholder 100 000 IE dalteparinnatrium.

Ferdigfylte sprøyter

Fragmin 2 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ml oppløsning inneholder 12 500 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylte sprøyte med 0,2 ml oppløsning inneholder 2 500 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 5 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ml oppløsning inneholder 25 000 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylte sprøyte med 0,2 ml oppløsning inneholder 5 000 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 7 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ml oppløsning inneholder 25 000 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylte sprøyte med 0,3 ml oppløsning inneholder 7 500 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 10 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ml oppløsning inneholder 25 000 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml oppløsning inneholder 10 000 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 12 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ml oppløsning inneholder 25 000 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylte sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 12 500 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 15 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ml oppløsning inneholder 25 000 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylte sprøyte med 0,6 ml oppløsning inneholder 15 000 IE dalteparinnatrium.

Fragmin 18 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml oppløsning inneholder 25 000 IE dalteparinnatrium. Hver ferdigfylte sprøyte med 0,72 ml oppløsning inneholder 18 000 IE dalteparinnatrium.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Benzylalkohol
Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) inneholder 140 mg benzylalkohol per hetteglass. Dette tilsvarer 14 mg/ml benzylalkohol.

Natrium
Fragmin 2 500 IE/ml (4 ml hetteglass) inneholder 24,2 mg natrium i hvert hetteglass.
Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) inneholder 113,6 mg natrium i hvert hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Tromboseprofylakse ved kirurgi.
- Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi.
- Behandling av akutt dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE), når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert.
- Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon.
- Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokard infarkt uten Q-takk.
- Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander som for eksempel ved hjertesvikt, respirasjonssvikt og alvorlige infeksjoner.
- Behandling av symptomgivende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft.

Pediatrisk populasjon
Behandling av symptomatisk VTE hos pediatriske pasienter fra og med 1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1. Tromboseprofylakse ved kirurgi

Ved generell kirurgi med risiko for tromboemboliske komplikasjoner:
Administrer 2 500 IE s.c. 1–2 timer før operasjonen og deretter 2 500 IE s.c. hver morgen. Behandlingen fortsetter til pasienten er mobilisert, vanligvis i 5–7 døgn eller lenger.

Ved kirurgi med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner:
Administrer 5 000 IE s.c. kvelden før operasjonen og deretter 5 000 IE s.c. hver kveld. Behandlingen fortsetter til pasienten er mobilisert, vanligvis i 5–7 døgn eller lenger. Alternativt gis 2 500 IE s.c. 1–

2timer før operasjonen og 2 500 IE s.c. 8–12 timer senere. De påfølgende dager 5 000 IE s.c. hver morgen.

2. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi

Administrer 5 000 IE s.c. kvelden før operasjon og deretter 5 000 IE s.c. hver kveld. Behandlingen fortsetter i fem uker.

Alternativt gis 2 500 IE s.c. 1–2 timer før operasjon og 2 500 IE s.c. 8–12 timer senere. De påfølgende dager 5 000 IE s.c. hver morgen i fem uker.

3. Behandling av akutt DVT

Doseringen er individuell. Kan administreres s.c. enten som én daglig injeksjon eller som to daglige injeksjoner.

Administrering én gang daglig:
Følgende initiale doseringer anbefales: 200 IE/kg kroppsvekt gis s.c. 1 gang daglig. Maksimal s.c. dose (maksimale engangsdose) bør ikke overstige 18 000 IE. Monitorering av antikoagulant effekt er ikke nødvendig. Følgende vektintervall anbefales (se tabell 1):

Tabell 1: Dosering etter kroppsvekt

Vekt (kg)	Dose	Ferdigfylt engangssprøyte som inneholder én dose (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

Til pasienter med en kroppsvekt > 90 kg, se pkt. 9 ”Spesielle pasientgrupper”.

Administrering to ganger daglig:
For pasienter med komplisert trombosesykdom eller økt blødningsrisiko kan doseringen 100 IE/kg 2 ganger daglig s.c. gis. Monitorering av behandlingen er vanligvis ikke nødvendig, men ved behov kan aktiviteten følges med funksjonelle metoder for anti-Xa. Etter s.c. administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon etter 3–4 timer, når første måling av plasmanivå bør gjøres. Plasmanivået etter dosering 2 ganger daglig bør ligge mellom 0,5–1,0 IE anti-Xa/ml.

Eventuell behandling med vitamin K-antagonister startes samtidig som behandling med Fragmin. Behandling med Fragmin bør fortsette i minst 5 døgn, eller inntil nivåene av protrombinkompleksets faktorer (F II, VII, IX, X) har sunket til terapeutisk nivå.

Det er liten klinisk erfaring med behandling av alvorlige, proksimale tromboser.

4. Behandling av PE

Fragmin administreres s.c. en eller to ganger daglig som angitt for behandling av DVT. Ved dosering to ganger daglig gis 100–120 IE/kg kroppsvekt hver 12. time. Ved valg av dose og administrasjonsmåte tas det hensyn til tilstandens alvorlighetsgrad og eventuelle risikofaktorer for blødning.

Monitorering av behandlingen er vanligvis ikke nødvendig, se for øvrig behandling av akutt venetrombose.

5. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon

Dalteparin skal administreres i arteriesiden på dialysemaskinen eller intravenøst.

Pasienter med kronisk nyresvikt og uten kjent blødningsrisiko:
Hemodialyse og hemofiltrasjon i inntil 4 timer:
Én enkelt bolusinjeksjon kan administreres enten intravenøst eller i arteriesiden på det ekstrakorporeale systemet ved starten av prosedyren. Den anbefalte startdosen er 5 000 IE. Alternativt kan det benyttes en lavere startdose der det er klinisk indisert.

Startdosen på 5 000 IE for doseringsregimet med én enkelt bolusinjeksjon kan justeres fra gang til gang basert på utfallet av forrige dialyse. Dosen kan økes eller reduseres i trinn på 500 eller 1000 IE til man oppnår et tilfredsstillende behandlingsresultat (se pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaper). Alternativt kan det administreres en intravenøs bolusinjeksjon på 30–40 IE/kg kroppsvekt, etterfulgt av 10–15 IE/kg/time som intravenøs infusjon.

Hemodialyse og hemofiltrasjon i mer enn 4 timer:
Administrer intravenøs bolusinjeksjon på 30–40 IE/kg kroppsvekt, deretter 10–15 IE/kg/time som intravenøs infusjon.

Pasienter med akutt nyresvikt eller med stor blødningsrisiko:
Administrer intravenøs bolusinjeksjon på 5–10 IE/kg kroppsvekt, deretter 4–5 IE/kg/time som intravenøs infusjon. Disse pasientene kan være mer ustabile, og monitorering av anti-Xa-nivåene kan være nødvendig. Plasmanivåer av anti-Xa må ligge i intervallet 0,2–0,4 IE/ml.

6. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokard infarkt uten Q-takk

120 IE/kg kroppsvekt gis s.c. 2 ganger i døgnet (maksimalt 10 000 IE 2 ganger i døgnet) til pasienter som oppfyller følgende kriterier:
Ustabil angina pectoris eller vedvarende brystsmerter ledsaget av EKG-forandringer i form av forbigående eller vedvarende ST-senkninger (0,1 mV eller mer) og T-takk inversjon (0,1 mV eller mer) i minst to tilgrensende avledninger uten at det foreligger patologiske Q-takk i de samme avledningene.

Vanlig behandlingstid er 6 dager. Lengre behandlingsperiode må vurderes individuelt. For pasienter som har hatt stigning av troponin T eller I og som venter på revaskularisering, kan Fragmin gis fram til dagen for det invasive inngrepet (PTCA eller CABG), dog ikke utover 45 dager. Etter en initial stabilisering på 5–7 dager, med dosen 120 IE/kg 2 ganger daglig, gis en fast dose på 5 000 IE (kvinner ≤ 80 kg og menn ≤ 70 kg) eller 7 500 IE (kvinner ≥ 80 kg og menn ≥ 70 kg) 2 ganger daglig. Fragmin bør gis i tillegg til standardbehandling av ustabil angina pectoris (f.eks. lavdose acetylsalisylsyre, betablokkere og nitrater).

7. VTE-profylakse til pasienter som er immobilisert på grunn av akutt sykdom

5 000 IE administreres s.c. én gang daglig inntil pasienten er oppegående, maksimum 14 dager.

8. Behandling av symptomgivende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos pasienter med kreft

1. måned: 200 IE/kg kroppsvekt gis s.c. én gang daglig de første 30 dagene. Den totale dosen bør ikke overstige 18 000 IE daglig (se tabell 1).

2. til 6. måned: 150 IE/kg kroppsvekt bør gis s.c. én gang daglig ved bruk av ferdigfylte engangssprøyter som vist i tabell 2 under.

Tabell 2: Dosebestemmelse for utvidet profylakse for 2. til 6. måned

Vekt (kg)	Dose (IE)
≤ 56	7 500
57–68	10 000
69–82	12 500
83–98	15 000
≥ 99	18 000

Dosereduksjon ved kjemoterapi-indusert trombocytopeni:
Hvis blodplatetallet er < 50 000/mikrol, bør behandlingen avbrytes inntil blodplatetallet er over 50 000/mikrol. Der blodplatetallet er 50 000–100 000/mikrol, reduseres dosen med 17–33 % avhengig av pasientens vekt (se tabell 3). Ved blodplatetall ≥ 100 000/mikrol, bør full dosering gjenopptas.

Tabell 3: Dosereduksjon ved trombocytopeni (50 000–100 000/mikrol)

Vekt (kg)	Dose (IE)	Redusert dose (IE)	Gjennomsnittlig dosereduksjon (%)
≤ 56	7 500	5 000	33
57–68	10 000	7 500	25
69–82	12 500	10 000	20
83–98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

Ved nyresvikt:
Ved kreatininnivå > 3 ganger øvre normalområde (ULN), bør dosen tilpasses for å opprettholde et terapeutisk nivå av anti-Xa på 1 IE/ml (0,5–1,5 IE/ml) målt 4–6 timer etter injeksjonen. Dersom anti-Xa-nivået er utenfor det terapeutiske området bør dosen justeres til nærmeste engangssprøyte og anti-Xa-målinger bør gjentas etter 3–4 nye doser. Dosejusteringen gjentas til det terapeutiske nivået av anti-Xa nås.

9. Spesielle pasientgrupper

Overvektige:
Ved profylaktisk behandling av venøs tromboembolisme hos overvektige, bør det gis høyrisikodoser med Fragmin, 5 000–7 500 IE daglig.

Ved behandling av VTE/PE finnes det begrenset erfaring med dosering 200 IE/kg hos pasienter med normal nyrefunksjon som har en kroppsvekt opptil 190 kg. Det er ingen tilgjengelige data fra pasienter > 190 kg (se pkt. 5.1).

Fragmin ferdigfylte sprøyter er tilpasset forskjellig kroppsvekt og er tilgjengelige for behandling av pasienter med en kroppsvekt opptil 90 kg. For pasienter > 90 kg bør det brukes en kombinasjon av ferdigfylte sprøyter som er tilpasset den totale dosen pasienten trenger.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min):
I kliniske studier har profylaktisk behandling med Fragmin i doser opptil 5 000 IE daglig i inntil 10 dager hos alvorlig syke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon blitt godt tolerert. Ved bruk av doser på 10 000 IE eller høyere og ved behandling i mer enn 3 dager, bør anti-Xa-nivåene overvåkes (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Behandling av symptomatisk VTE hos pediatriske pasienter fra og med 1 måned.

Det er anbefalt å bruke formuleringer uten benzylalkohol hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4). Benzylalkoholfrie formuleringer er tilgjengelige.

En konsentrasjon på 2 500 IE/ml er anbefalt for å sikre nøyaktig dosering i den yngste aldersgruppen. Hvis fortynning er nødvendig, skal det utføres av helsepersonell (se pkt. 6.6). Hos barn under 3 år bør det benyttes formuleringer uten benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Behandling av symptomatisk VTE hos pediatriske pasienter
Anbefalt startdose i henhold til aldersgruppen som er angitt i tabellen nedenfor.

Tabell 4: Startdoser for pediatriske pasienter med symptomatisk VTE

Aldersgruppe	Startdose
1 måned til under 2 år	150 IE/kg to ganger daglig
2 år til under 8 år	125 IE/kg to ganger daglig
8 år til under 18 år	100 IE/kg to ganger daglig

Tabell 5: Pediatrisk fortynningstabell

Alder	Anbefalt konsentrasjon til administrering	Konsentrasjon ved levering*	
		10 000 IE/ml**	25 000 IE/ml**
1 måned til under 2 år	2 500 IE/ml	V (aktiv) + 3 V (fortynningsmiddel)	V (aktiv) + 9 V (fortynningsmiddel)
2 år til under 8 år	10 000 IE/ml	Ingen fortynning nødvendig	V (aktiv) + 1,5 V (fortynningsmiddel)
8 år til under 18 år	10 000 IE/ml	Ingen fortynning nødvendig	V (aktiv) + 1,5 V (fortynningsmiddel)

Endelig injeksjonsvolum skal være mellom 0,15 ml og 1,0 ml. Hvis det er under/over dette området, skal en henholdsvis mindre/mer konsentrert oppløsning til administrering klargjøres.

* Trekk opp et egnet volum (V) på minst 1,0 ml av den medfølgende oppløsningen og tilsett deretter fortynningsmiddel (volum av fortynningsmiddel er uttrykt som et multiplum av V). Administrer riktig volum av den fortynnede oppløsningen. Hos barn > 20 kg kan konsentrasjonen på 12 500 IE/ml også administreres direkte, uten fortynning.

** 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) multidosehetteglass inneholder benzylalkohol. Hos barn under 3 år bør formuleringer uten benzylalkohol benyttes.

Fragmin er kompatibelt med infusjonsoppløsninger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) i glassflasker og plastbeholdere (se pkt. 6.6).

Kontroll av anti-Xa-nivå hos barn

Etter oppstart av behandling med Fragmin skal nivået av anti-Xa innledningsvis måles etter den første, andre eller tredje dosen. Prøver for anti-Xa-nivå skal tas 4 timer etter administrering.

Doser skal justeres i trinn på 25 IE/kg for å oppnå det tilsiktede nivået av anti-Xa mellom 0,5 IE/ml og 1 IE/ml. Nivåer av anti-Xa skal måles etter hver justering. Vedlikeholdsdosen skal tilpasses individuelt basert på dosen som oppnår tilsiktet nivå av anti-Xa tatt 4 timer etter administrering.

Overvåking av anti-Xa-nivåer skal fortsette til en egnet vedlikeholdsdose er etablert, og gjenopptas med jevne mellomrom for å vedlikeholde tilsiktet nivå av anti-Xa. Hos de yngste barna anbefales det å starte innledende overvåking av anti-Xa-nivå etter den første dosen, og hyppigere overvåking kan være nødvendig etter dette for å gi veiledning om dosejusteringer til tilsiktet nivå av anti-Xa oppnås (se pkt. 5.1 og 5.2).

Ved tilfeller av lav og varierende fysiologisk nyrefunksjon, som hos nyfødte, må det sikres nøye kontroll av anti-Xa-nivå.

Som for alle antitrombotiske legemidler er det en risiko for systemisk blødning ved bruk av Fragmin. Forsiktighet skal utvises når Fragmin gis ved høye doser hos nylig opererte pasienter. Etter oppstart av behandlingen skal pasienter kontrolleres nøye for blødningskomplikasjoner. Det kan gjøres ved jevnlig fysisk undersøkelse av pasient, nøye observasjon av kirurgisk innlagt dren og regelmessige målinger av hemoglobin- og anti-Xa-nivå.

Sikkerhet og effekt av dalteparinnatrium som profylakse av VTE hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data om profylakse av VTE er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte
Dalteparin administreres som subkutan injeksjon for alle indikasjoner unntatt ved forebygging av blodkoagulasjon i ekstrakorporeal sirkulasjon under hemodialyse eller hemofiltrasjon, der det administreres enten intravenøst eller i arteriesiden på dialysemaskinen.

Pediatrisk populasjon:
Fragmin administreres som subkutan administrasjon, fortrinnsvis anterolateralt eller posterolateralt i abdominal underhud, eller i den laterale delen av låret med en vinkel på mellom 45° og 90°. Detaljerte instruksjoner for administrering av Fragmin er gitt i avsnitt 3 i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypersensitivitet for Fragmin eller andre lavmolekylære hepariner og/eller heparin, f.eks. tidligere bekreftet eller mistanke om immunologisk mediert heparin-indusert trombocytopeni (type II).
- Akutt gastroduodenal ulcus og hjerneblødning, eller andre aktive blødninger.
- Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser.
- Akutt eller subakutt septisk endokarditt.
- Skader og operasjoner i sentralnervesystemet, øyet og øret.
- Ved behandling av akutt DVT, PE og ustabil koronararteriesykdom, der pasientene samtidig får behandling med høye doser Fragmin, er spinal-/ epiduralanestesi kontraindisert pga. økt fare for blødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved bruk av spinal/epiduralanestesi eller spinalpunksjon er det risiko for at pasienter som er antikoagulert eller som planlegges antikoagulert med lavmolekulære hepariner eller heparin for å forhindre tromboemboliske komplikasjoner, kan utvikle spinalt eller epiduralt hematom. Tilstanden kan føre til langtids- eller permanent paralyse.

Risikoen øker ved bruk av inneliggende epiduralkateter for administrering av analgetika eller ved samtidig inntak av legemidler som påvirker hemostasen, som f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), platehemmere eller andre antikoagulantia. Risikoen ser også ut til å øke ved traumatisk eller gjentatt epidural-/ spinalpunksjon.

Innsetting eller fjerning av epidural- eller spinalkateter bør først skje 10–12 timer etter administrasjon av dalteparindoser for tromboseprofylakse, mens dette intervallet bør være minst 24 timer hos personer som får høyere behandlingsdoser med dalteparin (f.eks. 100–120 IE/kg hver 12. time eller 200 IE/kg én gang daglig).

Hvis en lege etter klinisk vurdering bestemmer å administrere antikoagulasjon i forbindelse med epidural- eller spinalanestesi, skal det utvises særskilt oppmerksomhet og foretas hyppig overvåkning for å se etter tegn eller symptomer på nevrologisk svekkelse, for eksempel ryggsmerter, sensorisk eller motorisk svikt (nummenhet og svakhet i benene) samt tarm- eller blære-dysfunksjon. Sykepleiere bør være trent til å fange opp slike tegn og symptomer. Pasientene bør instrueres om umiddelbart å informere en sykepleier eller lege hvis de merker noe av det ovennevnte.

Ved mistanke om tegn eller symptomer på epiduralt eller spinalt hematom vil rask diagnose og behandling kunne omfatte ryggmargsdekompresjon. Legen må vurdere den potensielle nytten mot risikoen før spinal-/epiduralanestesi gis til pasienter som er antikoagulert for tromboseprofylakse.

Det er ikke gjort adekvate studier vedrørende sikkerhet og effekt ved bruk av Fragmin i forebygging av klaffetrombose hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Profylaktiske doser av Fragmin er ikke tilstrekkelig for å forhindre klaffetrombose hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Fragmin anbefales ikke brukt til dette formålet.

Ved langtidsbehandling av ustabil koronar arteriesykdom (UCAD) slik som f.eks. før revaskularisering, bør dosereduksjon vurderes ved redusert nyrefunksjon (serumkreatinin > 150 mikromol/l).

Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og blodplatefunksjons-forstyrrelser, alvorlig lever- og nyreinsuffisiens, ukontrollert hypertensjon, hypertensiv- eller diabetes retinopati. Forsiktighet bør også utvises ved høydose-behandling med dalteparin (som for eksempel brukes i behandling av akutt DVT, PE og UCAD) hos nyopererte pasienter og andre tilstander som medfører mistanke om forhøyet blødningsrisiko.

Samtidig behandling med preparater som har effekt på hemostase, som trombolytiske legemidler, andre antikoagulanter, NSAIDs, blodplatehemmere eller dekstran kan øke den antikoagulerende effekten av dalteparin og er ikke anbefalt. Nødvendig forsiktighet bør utvises ved spesifikke omstendigheter ved bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.5).

Klinisk erfaring av Fragmin ved PE med allmenn sirkulasjonsforstyrrelse, lavt blodtrykk og sjokk mangler.

Hepariner kan undertrykke sekresjon av aldosteron fra binyrene. Det kan igjen føre til hyperkalemi, spesielt hos pasienter som har diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, tidligere har hatt metabolsk acidose, økt kalium i plasma eller tar kaliumsparende legemidler. Risiko for hyperkalemi synes å øke med behandlingslengden, men er vanligvis reversibel. Risikopasienter bør måle kaliumnivå i plasma før start av behandling med hepariner og kontrolleres regelmessig spesielt hvis behandlingen varer i mer enn 7 dager.

Det er anbefalt å bestemme antall trombocytter før behandlingsstart og jevnlig under behandlingen.

Generell kontroll av den antikoagulerende effekten av dalteparin er ikke nødvendig, men bør vurderes for spesifikke pasientgrupper slik som hos barn, pasienter med nyresvikt, eller hos veldig tynne eller sykelig overvektige, gravide, eller ved økt risiko for blødning eller retrombose (se pkt. 4.2, 4.6 og 5.1).

Risiko for antistoff-mediert heparin-indusert trombocytopeni er også til stede med lavmolekylære hepariner. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter start av dalteparinbehandlingen.

I løpet av behandlingstiden bør det utvises forsiktighet ved rask utvikling av trombocytopeni og alvorlig trombocytopeni (< 100 000/mikrol). Fragmin er kontraindisert dersom det foreligger et

positivt eller ukjent resultat av in vitro test for trombocyttantistoff i nærvær av dalteparin eller andre lavmolekylære hepariner og/eller heparin til stede.

Koagulasjonstiden, målt som APTT, og hemningen av trombin påvirkes bare i liten grad av Fragmin. Doseøkning med henblikk på å forlenge APTT kan føre til overdosering og blødning. For monitorering av effekt anbefales måling av anti-Xa nivåer.

Pasienter som får akutt hemodialyse har et smalere terapeutisk doseringsområde og bør få monitorering av anti-Xa-nivåene.

Den biologiske aktiviteten til forskjellige lavmolekylære hepariner, ufraksjonert heparin (UFH) eller syntetiske polysakkarider kan ikke uttrykkes i en prøve som gir en enkel sammenligning av dose mellom de forskjellige preparatene. Det er derfor viktig at retningslinjene for bruk av hvert enkelt produkt følges.

Hvis et myokardinfarkt oppstår hos pasienter med ustabil koronararteriesykdom (ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk), kan trombolytisk behandling være nødvendig. Dette betyr ikke nødvendigvis at Fragmin må seponeres, men kombinasjonen kan gi risiko for blødning.

Skal ikke administreres intramuskulært. På grunn av risiko for hematom skal intramuskulær injeksjon av andre legemidler unngås dersom dosen dalteparin overskrider 5 000 IE i løpet av 24 timer.

Bruk hos eldre
Eldre pasienter (særlig ≥ 80 år) kan ha en økt risiko for komplikasjoner med blødninger innenfor det terapeutiske doseringsspekteret. Nøye klinisk overvåkning anbefales.

Pediatrisk populasjon
Anti-Xa-nivå skal kontrolleres under oppstart av behandling og etter eventuell dosejustering (se pkt. 4.2).

Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn med cerebral vene- og sinustrombose, som har infeksjon i sentralnervesystemet. Blødningsrisiko skal evalueres nøye før og under behandling med dalteparin.

Allergiske reaksjoner
Kanylehetten på Fragmin ferdigfylte sprøyter kan inneholde lateks (naturgummi), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos mennesker med overfølsomhet overfor lateks.

Hjelpestoffer

Benzylalkohol
Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) inneholder benzylalkohol. Fragmin-formuleringer uten benzylalkohol er tilgjengelige (se pkt. 6.1).

Konserveringsmidlet benzylalkohol kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner. Intravenøs administrasjon av benzylalkohol er forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos pediatriske pasienter, inkludert nyfødte («gasping syndrom»). Selv om normale terapeutiske doser av dette legemidlet som regel gir betydelig lavere mengder av benzylalkohol enn de som er rapportert i forbindelse med «gasping syndrom», er det ikke kjent ved hvilken mengde benzylakohol blir toksisk.

Formuleringer med benzylalkohol skal kun brukes hos premature eller nyfødte babyer hvis det er nødvendig og det ikke finnes mulige alternativer. Premature babyer og nyfødte med lav kroppsvekt er mer utsatt for å utvikle toksisitet. Formuleringer som inneholder benzylalkohol skal ikke brukes i mer enn 1 uke hos barn under 3 år, med mindre det er nødvendig.

Hvis det er nødvendig å bruke en Fragmin-formulering som inneholder benzylalkohol, er det viktig å vurdere den kombinerte daglige metabolske belastningen av benzylalkohol fra alle kilder, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, samt hos gravide eller ammende kvinner, på grunn av risikoen for akkumulering og toksisitet (metabolsk acidose).

Natrium
Fragmin 2 500 IE, Fragmin 5 000 IE, Fragmin 7 500 IE, Fragmin 10 000 IE, Fragmin 12 500 IE, Fragmin 15 000 IE og Fragmin 18 000 IE inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som «natriumfritt». Pasienter som går på en natriumfattig diett og foreldre til barn som får behandling med Fragmin, kan bli informert om at disse legemiddelformuleringene er så godt som «natriumfrie».

Fragmin 2 500 IE/ml (4 ml hetteglass) inneholder 24,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,21 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) inneholder 113,6 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 5,68 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet kan fortynnes med oppløsninger som inneholder natrium (se pkt. 4.2 og pkt. 6.6), og dette skal tas i betraktning for den totale natriummengden fra alle kilder som vil bli administrert til pasienten.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Legemidler som øker effekten av dalteparin
Samtidig behandling med preparater som har effekt på hemostase, som trombolytiske legemidler, andre antikoagulantia, NSAIDs, blodplatehemmere, eller dekstran kan øke den antikoagulerende effekten av Fragmin (se pkt. 4.4).

NSAID og ASA i smertestillende/anti-inflammatoriske doser reduserer produksjon av vasodilatoriske prostaglandiner og derved renal blodstrøm og renal ekskresjon. Spesiell forsiktighet bør utvises når dalteparin gis samtidig som NSAIDs eller høydose ASA hos pasienter med nyresvikt.

Fragmin bør likevel kombineres med lavdose ASA (75–160 mg) hos pasienter med UCAD hvis det ikke foreligger spesielle kontraindikasjoner.

Legemidler som motvirker effekten av dalteparin
Samtidig bruk av dalteparin og andeksanet alfa kan redusere effekten av dalteparin. Andeksanet alfa, en rekombinant modifisert human koagulasjonsfaktor Xa som brukes til reversering av antikoagulasjon med apiksaban eller rivaroksaban, har vist seg å binde seg til heparinbundet antitrombin III (ATIII) og kan redusere den antikoagulerende effekten av dalteparin.

Andre interaksjoner
Det er vist interaksjoner mellom heparin og intravenøs nitroglyserin, høye doser penicillin, sulfinpyrazon, probenecid, etakrynsyre, cytostatika, kinin, antihistaminer, digitalis, tetracykliner, røyking av tobakk og med askorbinsyre. Interaksjon kan ikke utelukkes for dalteparin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet
I de foreliggende kliniske data er det ingen dokumentasjon på at dalteparinnatrium påvirker fertiliteten. Det ble ikke registrert effekter på fertilitet, paring eller peri- og postnatal utvikling under dyreforsøk med dalteparinnatrium.

Graviditet

Dalteparin går ikke over i placenta. En stor mengde data på gravide kvinner (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ingen misdannende eller føto-/neonatal toksisitet. Fragmin kan benyttes under graviditet hvis det er klinisk behov for det.

Det foreligger mer enn 2000 publiserte kasus (studier, kasus-serier og rapporter) på administrasjon av dalteparin under graviditet. Sammenlignet med UFH er det rapportert om lavere blødningstendens og redusert risiko for osteoporotiske brudd. Den største prospektive studien, EThIG (Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity), omfattet 810 gravide kvinner. I undersøkelsen ble det brukt et graviditetsspesifikt skjema for risikoinndeling (lav, høy, svært høy risiko for VTE) ved daglige dalteparindoser på 50–150 IE/kg kroppsvekt (i noen tilfeller opp til maks. 200 IE/kg kroppsvekt) (se pkt. 5.1).

Det foreligger imidlertid bare et fåtall randomiserte kontrollerte studier på bruken av lavmolekylære hepariner under graviditet.

Dyrestudier har ikke vist teratogene eller føtotoksiske egenskaper av dalteparin (se pkt. 5.3).

Epiduralanestesi ved fødsel er absolutt kontraindisert hos kvinner som blir behandlet med høydose antikoagulantia (se pkt. 4.3). Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med økt risiko for blødninger, for eksempel perinatale kvinner (se pkt. 4.4). Hos gravide i tredje trimester ble halveringstiden av dalteparin anti-Xa målt til å være 4-5 timer.

Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel. Ettersom benzylalkohol kan passere over i placenta, bør Fragmin uten konserveringsmidler brukes under graviditet (se pkt. 4.4).

Det er rapportert om mangelfull terapeutisk effekt hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som får høydoseantikoagulanter med lavmolekylært heparin. Dalteparin er ikke tilstrekkelig undersøkt for bruk hos gravide med kunstige hjerteklaffer.

Amming
Små mengder med dalteparinnatrium går over i morsmelk hos mennesker. Hittil har studier vist anti-Xa-nivå på 2 til 8 % av plasmanivå i morsmelk (15 kvinner, 3. til 5. dag med amming, 2 til 3 timer etter s.c. injeksjon av dalteparin). Det er lite trolig at det oppstår en antikoagulerende effekt hos spedbarn.

Risiko for spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Fragmin skal avsluttes.

Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel. Siden benzylalkohol i mors serum sannsynligvis vil bli skilt ut i morsmelk hos mennesker og kan absorberes oralt av barnet som ammes, bør Fragmin uten konserveringsmiddel brukes under amming (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fragmin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Cirka 3 % av profylaksebehandlede pasientene rapporterte bivirkninger.

Rapporterte bivirkninger som mulig kan assosieres med dalteparin er listet opp i følgende tabell etter organklassesystem og frekvensgruppe: *Vanlige* (≥ 1/100, < 1/10), *mindre vanlige* (≥ 1/1 000, < 1/100), *sjeldne* (≥ 1/10 000).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Mild trombocytopeni (Type I) som vanligvis er reversibel i løpet av behandlingsperioden.
	Ikke kjent*	Immunologisk mediert heparinindusert trombocytopeni (type II, med eller uten ledsagende trombotiske komplikasjoner)
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Ikke kjent*	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkalemi**
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent*	Intrakranielle blødninger er rapportert, noen med dødelig utgang
Karsykdommer	Vanlige	Blødninger
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent*	Retroperitoneale blødninger er rapportert, noen med dødelig utgang
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forbigående, mild til moderat økning av levertransaminaser (ASAT, ALAT).
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Hudnekroser, forbigående alopeci.
	Ikke kjent*	Utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Subkutant hematom ved injeksjonsstedet. Smerte ved injeksjonsstedet.
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ikke kjent*	Spinalt eller epiduralt hematom

*kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.
** Legemidler med heparin kan forårsake hypoaldosteronisme som kan føre til økt kalium i plasma. Klinisk signifikant hyperkalemi kan oppstå, særlig hos pasienter med kronisk nyresvikt og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Risiko for blødning avhenger av dose. De fleste blødningene er milde. Alvorlige blødninger er rapportert, noen tilfeller med dødelig utgang.

Langtidsbehandling med heparin har blitt assosiert med en risiko for osteoporose. Selv om dette ikke er blitt observert med dalteparin, kan risiko for osteoporose ikke utelukkes.

Pediatrisk populasjon
Frekvens, type og alvorlighet av bivirkninger hos barn er forventet å være de samme som hos voksne. Sikkerhet ved langtidsbruk av dalteparin er ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den antikoagulerende effekten indusert av dalteparinnatrium kan nøytraliseres av protamin. 1 mg protamin nøytraliserer effekten av 100 anti-Xa-enheter (100 IE) av Fragmin. Den induserte forlengelse

av koagulasjonstiden blir helt nøytralisert, mens anti-Xa-aktiviteten vil bli nøytralisert til 25 %–50 %. Protamin har i seg selv en inhibitorisk effekt på den primære hemostasen og bør brukes kun i nødstilfeller.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lavmolekylært heparin. ATC-kode: B01A B04.

Fragmin er et antitrombotisk preparat som inneholder dalteparinnatrium. Dalteparinnatrium er et lavmolekylært heparin fremstilt av tarmmucosa fra svin og har en gjennomsnittlig molekylvekt på 6000 Daltons (mellom 5600 og 6400 Daltons). Den antitrombotiske effekten av dalteparinnatrium virker først og fremst ved å akselerere hemmingen av Faktor Xa og thrombin ved å aktivere koagulasjonsfaktorer gjennom kompleksbinding til antitrombin (AT). Dalteparinnatrium har en relativt større evne til å potensiere faktor Xa-hemming enn å forlenge koaguleringstiden (APTT). Dalteparinnatrium har en relativt liten effekt på trombocyttfunksjonen og trombocyttadhesiviteten sammenlignet med tradisjonelt heparin, og har av den grunn liten effekt på primær hemostase. Noen av effektene av dalteparinnatrium ser allikevel ut til å være mediert gjennom effekten på karveggene eller det fibrinolytiske system.

I en klinisk studie (PREVENT-studien) ble 3681 pasienter som var immobilisert pga. akutte medisinske tilstander og med risiko for VTE randomisert til enten dalteparin 5 000 IE eller placebo s.c. én gang daglig i 14 dager. Oppfølgingsperioden var opptil 90 dager. Profylaktisk behandling med dalteparin gav en 45 % redusert risiko for klinisk relevant tromboembolisme sammenliknet med placebo. Dalteparin viste også en reduksjon i risikoen på 49 %, 51 %, 42 % og 53 % ved dag 21 for henholdsvis alle former for VTE, alle former for dyp venetrombose (DVT), symptomatisk VTE og proksimal DVT (symptomatisk og asymptomatisk) sammenliknet med placebo. En reduksjon på 26 % ble sett i risikoen for utvikling av symptomatisk VTE (DVT og/eller PE) og/eller plutselig død. Endepunktet var; Symptomatisk DVT (proksimale eller distale) objektivt verifisert ved ultralydundersøkelse eller venografi; symptomatisk dødelig eller ikke-dødelig PE som bekreftes ved *ventilasjons-perfusjons (V/Q)*- scintigrafi, lungeangiografi, lunge datatomografi (CT), magnetisk resonanstomografi (MRT) eller autopsi; asymptomatisk proksimal DVT stadfestet ved ultralydundersøkelse eller venografi; og plutselig død. Analyser av det primære effektive endepunkt ved dag 21+3 viste at profylaktisk behandling med dalteparinnatrium ble assosiert med en klinisk relevant reduksjon på 45 % i risiko for å få en symptomatisk DVT (proksimal og distal), asymptomatisk proksimal DVT og/eller ikke-dødelig og dødelig PE og plutselig død sammenlignet med placebo. Forskjellen i insidens (dalteparinnatrium – placebo) var –2,19 (95 % KI: –3,57 til –0,81; p=0,0015).

I en annen klinisk studie (CLOT-studien) ble 676 pasienter med kreft og nylig diagnostisert, objektivt bekreftet akutt DVT randomisert til enten dalteparin (dalteparin 200 IE/kg en gang daglig i 1 måned, etterfulgt av dalteparin ca. 150 IE/kg en gang daglig i 5 måneder) eller behandling med tradisjonell perorale antikoagulantia (dalteparin 200 IE/kg daglig sammen med vitamin K-antagonist i minimum 5 dager). Pasientene fortsatte med peroral vitamin K-antagonist i 6 måneder justert for INR 2,0-3,0). Pasientene i dalteparin-armen hadde en relativ reduksjon av risiko for residiv av dyp venetrombose på 52 % sammenliknet med tradisjonell perorale antikoagulantia.
Valg av doseringsregimet er bestemt ut fra at den høyeste dosen (200 IE/kg) har vist seg å være effektiv i behandlingen av akutt VTE og at studier har vist at risikoen for tilbakefall av VTE er høyest gjennom den første uken etter en akutt VTE-diagnose. Derfor ble dosen som ble brukt for akutt behandling av VTE beholdt gjennom den første måneden, perioden med høyest risiko. En lavere dose ble brukt i den resterende studieperioden.
Endepunktet var; første episode av objektivt sett dokumentert symptomatisk tilbakevendende DVT i nedre del av bena og/eller PE i løpet av studieperioden på 6 måneder. Det var en signifikant reduksjon

på 52 % i risiko for tilbakefall av VTE i løpet av 6 måneder i dalteparin-armen da risikoforholdet mellom dalteparin og tradisjonelle perorale antikoagulantia var 0,48 (95 % CI, 0,30-0,77; p=0,0016). Cox regresjonsanalyser viste at risikoforholdet for VTE med dalteparin relativt i forhold til tradisjonelle perorale antikoagulantia var statistisk signifikant når modellen ble justert for andre prognostiske faktorer for VTE (RR=0,509; 95 % KI, 0,319-0,812; p=0,005). Hvilken hendelse som førte til inklusjon (proksimal DVT vs PE± DVT) utgjorde ingen risikoforskjell for VTE ila 6 måneder. Behandlingseffekten med dalteparin i forhold til tradisjonelle perorale antikoagulantia ble opprettholdt uavhengig av om pasientene hadde DVT alene eller PE±DVT som kvalifisert hendelse (DVT: 8,9 % mot 16,5 %, respektivt; PE±DVT: 5,8 % mot 13,9 %, respektivt).
Det er ikke gjort egne dosebestemmende studier for å underbygge anbefalt dosering for indikasjonsutvidelsen.

En retrospektiv studie blant 135 pasienter som gjennomgikk fedmekirurgi og som fikk tromboseprofylakse med Fragmin 7 500 IE per dag er analysert. Kroppsvekten til pasientene var 148,8 ± 31,2 kg og BMI ≥ 40. 81 pasienter (60 %) hadde et anti-Xa-nivå innenfor målområdet (0,2 til 0,5 IE/ml), 48 (30 %) lavere enn 0,2 IE/ml og 13 (10 %) på 0,5 IE/ml. Man så en signifikant invers sammenheng mellom anti-Xa-nivåer og kroppsvekt. Tre blødningstilfeller ble registrert.

I en prospektiv studie av 37 overvektige pasienter med VTE og normal nyrefunksjon som fikk behandling med Fragmin 200 IE/kg (basert på faktisk kroppsvekt) ble lavnivået av anti-Xa målt på dag 3 og 5 under behandlingen, og toppnivået av anti-Xa på dag 3. Den tyngste pasienten veide 190 kg og hadde en BMI på 58. Pasientene ble delt inn i tre vektklasser: A innenfor 20 % av idealvekt, B 20-40 % over idealvekt, og C for mer enn 40 % over idealvekt.
Ingen relevante forskjeller i anti-Xa-nivåer mellom de ulike gruppene ble observert ved de ulike målingene. Ingen av pasientene opplevde tromboemboliske hendelser eller blødninger i løpet av studien.

I en prospektiv multisenter kohortstudie (DIRECT-studien) ble 138 alvorlig syke pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 18,9 ± 6,5 ml / min) behandlet med Fragmin 5 000 IE per dag som profylakse mot VTE. Median behandlingstid var 7 dager. Lavnivået av anti-Xa ble målt to ganger per uke, 20 timer etter siste subkutane injeksjon. Toppnivået for anti-Xa som ble målt i løpet av studien samsvarte godt med profylaktiske nivåer av anti-Xa på 0,20 til 0,40 IE/ml som sees blant hospitaliserte medisinske pasienter og kirurgiske pasienter.

I en prospektiv studie (EThIG) ble 810 gravide pasienter inkludert og behandlet med dalteparin ut fra en risikovurdering mht. VTE. Kvinner med lav risiko fikk 50-100 IE/kg dalteparin i 14 dager postpartum. Kvinner med høy risiko eller meget høy risiko fikk behandling fra det tidspunkt de kom inn i studien, ante partum, opp til 6 uker etter fødselen i doser på hhv. 50-100 IE/kg og 100-200 IE/kg, avhengig av risikonivå. Ingen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli ble observert i gruppen med lav risiko. I gruppen med høy risiko var det 3 tilfeller (2 ante-partum og 1 post-partum), og i gruppen med meget høy risiko 2 tilfeller (begge post-partum). Tjuefire (24) tilfeller av alvorlig, men ikke dødelige blødninger ble observert, hvorav 9 blødninger ble ansett å være relatert til behandlingen med dalteparin. På gruppenivå så man ingen korrelasjon mellom klinisk relevante blødninger og tilgjengelige nivåer av anti-Xa.

I en stor internasjonal, randomisert kontrollert multisenterstudie, med tittelen PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial), ble den tromboprofylaktiske effekten til dalteparin 5 000 IE én gang daglig sammenlignet med UFH 5 000 IE to ganger daglig hos 3746 kritisk syke medisinske pasienter (76 %) og kirurgiske pasienter med minst 3 dagers opphold på intensivavdeling. Det primære utfallet var DVT i proksimalt ben, fastlagt ved periodisk kompresjonsultralyd. Ca. 90 % av pasientene måtte ha mekanisk ventilering. Under oppholdet kunne man behandle med studiemedisinen på intensivavdelingen, begrenset til 90 dager. I gjennomsnitt mottok begge gruppene studiemedisinen i 7 dager (interkvartil variasjon på 4 til 12). Det ble foretatt en blindet evaluering av trombotiske hendelser og blødningshendelser.

Det ble ikke sett noen signifikant forskjell i proksimal DVT mellom de to gruppene (5,1 % i dalteparingruppen og 5,8 % i UFH-gruppen, risikorate 0,92; 95 % KI, 0,68 til 1,23; P = 0,57).

Det ble sett en signifikant forskjell i det sekundære endepunktet, PE mellom de to gruppene (1,3 % i dalteparingruppen og 2,3 % i UFH-gruppen (risikorate 0.51; 95 % KI 0,30 til 0,88; P = 0,01).

Det ble ikke sett noen signifikante forskjeller mellom de to gruppene i tallene for stor blødning (risikorate, 1,00; 95 % KI, 0,75 til 1,34; P = 0,98) eller død på sykehuset (risikorate, 0,92; 95 % KI, 0,80 til 1,05; P = 0,21).

Parrot-studie (A6301091): En åpen fase IIIb-studie hos voksne i alderen 18 til 85 år for å optimalisere forebyggingen av blodpropp i ekstrakorporeal sirkulasjon under hemodialyse hos personer med kronisk nyresvikt.

Tabell 6: Studiepopulasjon og studiedesign

Diagnose	**Dosering, administrasjonsmåte og varighet av behandling med dalteparin**	**Studie-populasjon**
Forsøkspersoner med terminal nyresvikt som krever 3 eller 4 behandlinger med hemodialyse (i 4 timer eller mindre) per uke, uten andre kjente blødningsrisikoer.	Én enkelt bolusdose på 5 000 IE gitt inn i arteriesiden på dialysemaskinen ved starten av prosedyren. Denne dosen kunne justeres opp eller ned i trinn på 500 IE eller 1000 IE etter utprøverens skjønn. Kriteriene for dosejusteringen var tilfeller av blodpropper av grad 3 eller 4, mindre blødninger under hemodialyse eller mellom hemodialysebehandlingene, forlenget kompresjonstid av tilgangen (>10 minutter) eller andre kliniske hendelser. Studiens varighet var maksimalt 20 hemodialysebehandlinger.	152 personer ble inkludert og behandlet Kjønn: 106 menn, 46 kvinner

Gjennomsnittlig andel av vellykkede hemodialysebehandlinger (definert som en hemodialysebehandling som ble gjennomført som planlagt, uten behov for å avslutte før tiden på grunn av proppdannelse i hemodialysesirkulasjonen) var 99,9 % (2774 av 2776 evaluerbare hemodialysebehandlinger; 50 hemodialysebehandlinger ble ekskludert fra analysen fordi effekten av dalteparinnatrium ikke kunne evalueres) med 95 % KI på 99,7 % til 100 %. Ingen hemodialysebehandlinger ble avsluttet før tiden på grunn av uønskede blødninger.

For hver av forsøkspersonene som gjennomførte minst én hemodialysebehandling, ble dalteparindosen justert hos 79 (52,3 %) av forsøkspersonene, og 72 (47,7 %) av forsøkspersonene fikk den fastsatte standarddosen på 5 000 IE per hemodialysebehandling ved alle hemodialysebehandlingene.

Det var ikke noen tegn på bioakkumulering av anti-Xa-nivåer i serum. Hos kun 2 av forsøkspersonene var verdien før hemodialysen over terskelen på < 0,4 IE/ml ved hemodialysebehandling 10, men dette var ikke lenger tilfelle ved hemodialysebehandling 20.

Pediatrisk populasjon:

Behandling av symptomatisk VTE hos pediatriske pasienter
En åpen, multisenter, fase 2 klinisk studie undersøkte 38 pediatriske pasienter med objektivt diagnostisert, akutt DVT og/eller PE. (24 gutter; 14 jenter) som representerte 5 alderskohorter, med kreft (N = 26) og uten kreft (N = 12). Totalt 26 pasienter fullførte studien og 12 forlot den tidlig (4 grunnet bivirkninger, 3 pasienter trakk samtykket og 5 av andre årsaker). Pasientene ble behandlet med dalteparin to ganger daglig i inntil 3 måneder, med startdoser ut fra alder og vekt og ved bruk av

dosejusteringstrinn på 25 IE/kg. Effekten av behandlingen med hensyn til regresjon, progresjon, korrigering eller ingen endring i kvalifiserende VTE ble vurdert ved bruk av avbildningsmodaliteter ved screening og på slutten av studien.

Etter at studien var fullført (N = 34), hadde 21 (61,8 %) pasienter oppnådd korrigering av kvalifiserende VTE, 7 (20,6 %) pasienter viste regresjon, 2 (5,9 %) pasienter viste ingen endring, ingen pasienter viste progresjon, og 4 (11,8 %) pasienter bidro ikke med data til denne analysen. I tillegg opplevde 1 (2,9 %) pasient en ny VTE i løpet av studien. Mediandoser av dalteparin (IE/kg) som krevdes for å oppnå et terapeutisk anti-Xa-nivå (0,5 til 1,0 IE/ml) i løpet av den 7-dagers dosejusteringsperioden, er presentert i tabell 7. Terapeutiske anti-Xa-nivåer (0,5 til 1,0 IE/ml) ble oppnådd innen (gjennomsnittlig) 2,6 dager. Blødningshendelser hos pasienter som fikk minst én dose av studielegemidlet (N = 38), inkluderte 1 (2,6 %) alvorlig blødningshendelse, 0 (0 %) klinisk relevante, ikke-alvorlige blødningshendelser, 16 (42,1 %) mindre blødningshendelser, og 14 (36,8 %) pasienter hadde ingen blødningshendelser.

Tabell 7: Median vedlikeholdsdoser av dalteparin (IE/kg) etter dosejustering (ved bruk av trinn på 25 IE/kg) for oppnåelse av et terapeutisk anti-Xa-nivå (0,5 til 1,0 IE/ml) etter aldersgruppe (N = 34)

Alderskohort	N	Mediandose (IE/kg)
0 til under 8 uker	0	N/A
Fra og med 8 uker til under 2 år	2	208
Fra og med 2 år til under 8 år	8	128
Fra og med 8 år til under 12 år	7	125
Fra og med 12 år til under 19 år	17	117

En prospektiv, multisenter, randomisert, kontrollert klinisk studie evaluerte varigheten av behandling av trombose hos 18 barn (0 til 21 år) som fikk dalteparin som antikoagulantbehandling to ganger daglig, og fastslo dalteparindosen per kilogram som kreves for å oppnå et anti-Xa-nivå på 0,5–1,0 IE/ml 4–6 timer etter dosering, etter aldersgruppe (forhåndsspesifisert som spedbarn < 12 måneder, barn 1–<13 år og ungdom 13–<21 år).

Resultatene fra denne studien viste at median (område) terapeutiske doser etter aldersgruppe var som følger: spedbarn (n = 3), 180 IE/kg (146–181 IE/kg), barn (n = 7), 125 IE/kg (101–175 IE/kg) og ungdom (n = 8), 100 IE/kg (91–163 IE/kg).

En retrospektiv analyse evaluerte de kliniske utfallene og laboratorieutfallene ved profylaktisk og terapeutisk bruk av dalteparin hos barn (0–18 år) i en enkelt institusjon (Mayo Clinic) for VTE-behandling fra 1. desember 2000 til og med 31. desember 2011.

Behandlingsdata for totalt 166 pasienter ble evaluert, inkludert 116 pasienter som fikk profylaktiske doser med dalteparin og 50 pasienter som fikk terapeutiske doser. De 50 pasientene som fikk terapeutiske doser, enten én eller to ganger daglig, inkluderte 13 pasienter under 1 år og 21 pasienter med maligniteter. Resultatene viste at pasienter under 1 år krevde betydelig høyere vektbasert dosering for å oppnå terapeutisk anti-Xa-nivå sammenlignet med barn (1–10 år) eller ungdom (> 10–18 år) (gjennomsnittlige doseenheter/kg/dag; 396,6 kontra henholdsvis 236,7 og 178,8, p < 0,0001).

Av de 50 barna som ble behandlet i denne retrospektive studien, var 17 spedbarn under 2 år (gjennomsnittsalder 6 måneder, 10/17 var gutter). De fleste av spedbarna (12/17) fikk administrert dose to ganger daglig med en median startdose av dalteparin på 151 IE/kg (område 85–174 IE/kg). 5 spedbarn fikk administrert dose kun én gang daglig, med tilsvarende doser. De 17 spedbarna ble behandlet i 1 til 3 måneder (median 2 måneder), og korrigering av VTE forekom hos 82 %. Ingen opplevde blødningskomplikasjoner eller bivirkninger relatert til dalteparin.

Profylakse av VTE hos pediatriske pasienter

En prospektiv studie (Nohe et al, 1999) undersøkte effekt, sikkerhet og relasjon mellom dose dalteparin og plasma anti-Xa-aktivitet ved profylakse og behandling av arteriell og VTE hos 48 pediatriske pasienter (32 gutter, 16 jenter; 31 uker premature til 18 år). Åtte barn med risikofaktorer for trombose (fedme, protein C-mangel, karsinom) fikk dalteparin som profylakse av immobilisering, og to som «høyrisiko» -profylakse etter hjertekirurgi (gruppe I). Trettiseks barn fikk dalteparin terapeutisk etter arterielle eller VTE-hendelser (gruppe II–IV). I behandlingsgruppen ble 8/36 barn (22 %) behandlet med dalteparin som profylakse av reokklusjon etter vellykket trombolytisk behandling (gruppe II), 5/36 (14 %) etter inferior mislykket trombolytisk behandling med rtPA eller urokinase (gruppe III) og 23/36 (64 %) som primær antitrombotisk behandling på grunn av kontraindikasjoner for trombolyse (gruppe IV). I denne studien krevde 10 pasienter som fikk dalteparin som tromboprofylakse en vedlikeholdsdose på 95 ± 52 IE/kg subkutant (s.c.) én gang daglig for å oppnå anti-Xa-nivå på 0,2 til 0,4 IE/ml over en varighet på 3 til 6 måneder. Ingen tromboemboliske hendelser forekom hos de 10 pasientene som fikk dalteparin som tromboprofylakse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Distribusjonsvolumet er 40–60 ml/kg.

Distribusjon
Halveringstiden etter intravenøs injeksjon er 2 timer og etter subkutan injeksjon 3–4 timer. Biotilgjengeligheten er tilnærmet 90 % etter subkutan injeksjon og farmakokinetikken er ikke-doseavhengig. Halveringstiden forlenges hos uremiske pasienter.

Eliminasjon
Dalteparinnatrium elimineres primært via urinen. Gjennomsnittlig plasma clearance av dalteparin anti-Xa-aktivitet hos friske frivillige etter en enkelt bolusinjeksjon på 30 IE anti-Xa/kg og 120 IE anti-Xa/kg er henholdsvis 24,6 ± 5,4 og 15,6 ± 2,4 ml/kg/time. De tilhørende halveringstidene er 1,47 ± 0,3 og 2,5 ± 0,3 timer.

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til dalteparin administrert subkutant (s.c.) to ganger daglig, målt som anti-faktor Xa-aktivitet, ble karakterisert hos 89 pediatriske forsøkspersoner med eller uten kreft fra to kliniske studier og én observasjonsstudie. Farmakokinetikken (PK) til dalteparin ble beskrevet av en én-kompartmentsmodell med lineær absorpsjon og eliminasjon, og PK-parametre er presentert i tabell 8. Etter korrigering for kroppsvekt avtok clearance (CL/F) med økende alder, mens distribusjonsvolum ved steady-state (V_d/F) forble lignende. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid økte med alder.

Tabell 8: Farmakokinetiske parametre for dalteparin i pediatrisk populasjon

Parameter	**Fødsel til < 8 uker**	**≥ 8 uker til < 2 år**	**≥ 2 år til < 8 år**	**≥ 8 år til < 12 år**	**≥ 12 år til < 19 år**
Antall pasienter (N)	6	13	14	11	45
Median alder (område) (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)
Derivert gjennomsnitt (SD) CL/F (ml/time/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Derivert gjennomsnitt (SD) V_d/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Derivert gjennomsnitt (SD) $t_{½β}$ (time)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = clearance; F = absolutt biotilgjengelighet; SD = standardavvik;
$t_{½β}$ = eliminasjonshalveringstid; V_d = distribusjonsvolum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet er betraktelig lavere enn for heparin. Det eneste betydelige funn i toksisitetsstudiene etter subkutan administrering av høye doser, var lokale blødninger ved injeksjonsstedet, dose-avhengig med hensyn på insidens og alvorlighetsgrad. Det var ingen kumulativ effekt på injeksjonssteds blødninger.

Blødningene ble sett i sammenheng med doseavhengige endringer i antikoagulant effekt.

Dalteparinnatrium viste ikke større beinnedbrytende effekt enn heparin siden ekvivalente doser viste sammenlignbar bein-nedbrytning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Fragmin 2 500 IE/ml (hetteglass)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

Fragmin 10 000 IE/ml med konserveringsmiddel (hetteglass)
Benzylalkohol (som konserveringsmiddel)
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

Fragmin 2 500 IE ferdigfylte sprøyter
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

Fragmin 5 000 IE, 7 500 IE, 10 000 IE, 12 500 IE, 15 000 IE, 18 000 IE ferdigfylte sprøyter
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Fragmin 2 500 IE/ml (4 ml hetteglass)
Uåpnet: 3 år.
Etter åpning: Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass)
Uåpnet: 2 år.
Åpnet hetteglass må benyttes innen 14 dager. Fragmin 10 000 IE/ml (10 ml hetteglass) fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til en

konsentrasjon på 2 500 IE/ml: kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer (formuleringer uten benzylalkohol) ved 20 °C og 48 timer (formuleringer med benzylalkohol) ved 25 °C etter fortynning ved oppbevaring i en polypropylensprøyte eller et hetteglass.

Ferdigfylte sprøyter
3 år.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre åpnings- eller fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell forurensning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk og administrering

Hetteglass:
Klart type I-glass med propp (bromobutyl), hette (polypropylen) som kan vippes av og aluminiumsforsegling.

Fragmin 2 500 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 4 ml oppløsning.
Pakningsstørrelser: 1 hetteglass eller 10 hetteglass

Fragmin 10 000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning med konserveringsmiddel
Hvert hetteglass inneholder 10 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Ferdigfylt sprøyte:
Ferdigfylt sprøyte (type I-glass), med kanylehette (gummi), stempelpropp (klorbutylgummi) og stempel (polypropylen eller polystyren). Kanylehetten kan inneholde lateks (se pkt. 4.4). Den ferdigfylte sprøyten leveres med eller uten nålebeskytter.

Fragmin 2 500 IE ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,2 ml oppløsning.
Pakningsstørrelser: 10, 25, 50 eller 100 engangssprøyter.

Fragmin 5 000 IE ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,2 ml oppløsning.
Pakningsstørrelser: 10, 25, 50 eller 100 engangssprøyter.

Fragmin 7 500 IE ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,3 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 10 engangssprøyter.

Fragmin 10 000 IE ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,4 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 5 engangssprøyter.

Fragmin 12 500 IE ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 5 engangssprøyter.

Fragmin 15 000 IE ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 5 engangssprøyter.

Fragmin 18 000 IE ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,72 ml oppløsning.
Pakningsstørrelse: 5 engangssprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når fortynning til en konsentrasjon på 2500 IE/ml er nødvendig, kan Fragmin fortynnes med infusjonsoppløsninger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) i glassflasker og plastbeholdere. Se fortynningstabellen i pkt. 4.2.

Det er anbefalt å bruke oppløsningen umiddelbart etter fortynning (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Detaljerte instruksjoner for administrering av Fragmin er gitt i avsnitt 3 i pakningsvedlegget.

Bruk av engangssprøyter med nålebeskytter
Nålebeskytteren består av en plastdel som er festet utenpå selve sprøyten i overgangen mellom sprøytekammeret og kanylen, og ligger som en forlengelse av sprøytekammer og parallelt med kanylen. Nålebeskytteren er spesielt utformet med tanke på å forhindre uønskede nålestikk ved administrering av legemidlet. Ved bruk av nålebeskytteren blir kanylen uskadeliggjort på en rask og sikker måte etter administrering av legemidlet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Fragmin 2 500 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning: 22-14617
Fragmin 10 000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning (med konserveringsmiddel): 24-16030

Fragmin 2 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15951
Fragmin 5 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15952
Fragmin 7 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15953
Fragmin 10 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15954
Fragmin 12 500 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15955
Fragmin 15 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15956
Fragmin 18 000 IE injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte: 23-15957

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Fragmin 2 500 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass): 29.01.2024

Fragmin 10 000 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning med konserveringsmiddel (hetteglass): 13. juli 1993
Fragmin 2 500 IE, 5 000 IE, 7 500 IE, 10 000 IE, 12 500 IE, 15 000 IE, 18 000 IE ferdigfylt sprøyte: 10. januar 1989

Dato for siste fornyelse:
Fragmin 2 500 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning:
Fragmin 10 000 IE/ml (med konserveringsmiddel): 30. juli 2007
Fragmin 2 500 IE, 5 000 IE, 7 500 IE, 10 000 IE, 12 500 IE, 15 000 IE, 18 000 IE ferdigfylt sprøyte: 30. juli 2007

10. OPPDATERINGSDATO

17.10.2025