

PRODUKTRESUMÉ

for

Fragmin, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0. D.SP.NR.

06781

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fragmin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte indeholder 2.500, 5.000, 7.500, 10.000, 12.500, 15.000 eller 18.000 anti-Xa IE dalteparinnatrium.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Natrium (se pkt. 4.4).
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Forebyggelse af dybe venøse tromboser og tromboemboliske komplikationer.
- Ustabil koronararterie sygdom, dvs. ustabil angina og non Q-tak myokardieinfarkt indtil interventionel behandling kan etableres.
- Behandling af symptomatisk venøs trombose og forebyggelse af tilbagefald hos patienter med cancer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Pædiatrisk population

Fragmins sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Monitorering af anti-Xa niveau hos børn

Peak anti-Xa niveau bør måles omkring 4 timer efter indgift hos særlige populationer, fx børn. Ved behandling, hvor dosis administreres en gang daglig, bør peak anti-Xa niveauet være mellem 0,5 og 1,0 IE/ml målt 4 timer efter administration. I tilfælde af fysiologisk lav eller skiftende nyrefunktion, som hos nyfødte, er tæt monitorering påkrævet. Ved profylaksebehandling bør anti-Xa niveauet ligge mellem 0,2-0,4 IE/ml.

Voksne

Tromboseprofylakse hos patienter med moderat risiko for trombose (almen kirurgi)

På operationsdagen, 1-2 timer før operation 2.500 anti-Xa IE s.c.

Herefter 2.500 anti-Xa IE s.c. hver morgen i 5 dage eller til patienten er fuldt mobiliseret.

Patienter med maligne sygdomme og/eller andre risikofaktorer, der kan forøge trombose-risikoen, kan eventuelt anvende den højere dosering som anført under *Tromboseprofylakse hos patienter med høj risiko for trombose*.

Tromboseprofylakse hos patienter med høj risiko for trombose (fx total hoftalloplastik)

5.000 anti-Xa IE s.c. aftenen før operation og herefter 5.000 anti-Xa IE s.c. hver aften i 5 dage eller mere, afhængigt af patientens mobilitet og profylakserutine.

Alternativt gives 2.500 anti-Xa IE s.c. 1-2 timer før operation samt 2.500 anti-Xa IE s.c. 12 timer senere.

Herefter 5.000 anti-Xa IE s.c. hver morgen i 5 dage eller mere, afhængigt af patientens mobilisation og profylakserutine.

Behandling af ustabil koronararterie sygdom, dvs. ustabil angina og non Q-tak myokardieinfarkt

120 anti-Xa IE/kg legemsvægt s.c. 2 gange daglig. Maksimum dosis er 10.000 anti-Xa IE/12 timer.

Behandlingen bør fortsætte i mindst 6 dage eller længere, såfremt lægen skønner det.

Det anbefales at give Fragmin til patienter, der afventer revaskularisation, indtil dagen for den invasive procedure (PTCA og CABG). Efter en initial stabilisering i 5-7 dage, hvor dosis justeres efter legemsvægt (120 anti-Xa IE/kg legemsvægt 2 gange daglig) gives Fragmin som fast dosis på 5.000 anti-Xa IE (kvinder < 80 kg og mænd < 70 kg) eller 7.500 anti-Xa IE (kvinder ≥ 80 kg og mænd ≥ 70 kg) 2 gange daglig.

Den totale behandlingsperiode bør ikke overskride 45 dage.

Samtidig behandling med lavdosis acetylsalicylsyre anbefales.

Behandling af symptomatisk venøs trombose og forebyggelse af tilbagefald hos patienter med cancer

Første måneds behandling

I de første 30 dage af behandlingen administreres Fragmin 200 anti-Xa IE/kg legemsvægt s.c. 1 gang daglig fra et 25.000 anti-Xa IE/ml hætteglas. Total daglig dosis bør ikke overstige 18.000 anti-Xa IE.

2.-6. måneds behandling

Fragmin bør administreres i doser på ca. 150 anti-Xa IE/kg s.c. 1 gang daglig ved hjælp af injektionssprøjter i henhold til nedenstående tabel 1.

Legemsvægt (kg)	Fragmin dosis (anti-Xa IE)
≤ 56	7.500
57 - 68	10.000
69 - 82	12.500

83 - 98	15.000
≥ 99	18.000

Tabel 1. Fragmindosis efter legemsvægt.

Resultaterne fra en stor klinisk afprøvning viser, at et behandlingsregime med dalteparin 200 IE/kg i 30 dage efterfulgt af dalteparin 150 IE/kg i 5 måneder er forbundet med en statistisk signifikant reduktion på 52 % af recidiv dyb venøs trombose. Hovedparten af tilfælde af recidive dybe venøse tromboser blev observeret i løbet af de første 30 dage af behandlingen.

Dosisreduktion ved kemoterapi-induceret trombocytopeni

Trombocytopeni

I tilfælde af kemoterapi-induceret trombocytopeni, hvor antallet af blodplader $\leq 50.000/\text{mm}^3$, bør Fragminbehandling afbrydes, indtil antallet af blodplader overstiger $50.000/\text{mm}^3$. Hvis antallet af blodplader ligger mellem 50.000 og $100.000/\text{mm}^3$, bør Fragmindosis reduceres med 17 % til 33 % af begyndelsesdosis afhængig af patientens vægt (tabel 2). Når antallet af blodplader overstiger $100.000/\text{mm}^3$, bør fuld dosis af Fragmin anvendes.

Legemsvægt (kg)	Beregnet Fragmindosis (anti-Xa IE)	Reduceret Fragmindosis (anti-Xa IE)	Gennemsnitlig dosisreduktion (%)
≤ 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

Tabel 2. Dosisreduktion af Fragmin ved trombocytopeni $50.000-100.000/\text{mm}^3$.

Nyresvigt

I tilfælde af signifikant nyresvigt, defineret som kreatinin niveau > 3 gange øvre normalgrænse, bør Fragmindosis justeres således, at der bibeholdes et terapeutisk niveau på 1 anti-Xa IE/ml (i området 0,5-1,5 anti-Xa IE/ml) målt 4-6 timer efter injektion af Fragmin. Hvis anti-Xa niveauet er under eller over det terapeutiske område, bør Fragmindosis øges henholdsvis nedsættes med en sprøjttestørrelse, og anti-Xa måling bør gentages efter 3-4 nye doser. Denne dosisjustering skal gentages, indtil det terapeutiske niveau af anti-Xa er opnået.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for dalteparin, andre lavmolekylære hepariner, hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Akut gastrointestinal ulceration eller blødning, cerebral blødning eller anden aktiv blødning.
- Akutte cerebrale insulter.
- Alvorlige koagulationsforstyrrelser.
- Akut eller sub-akut septisk endokardit.
- Skader eller operation på centralnervesystemet, øjne eller ører.
- Tidligere bekræftet eller mistanke om immunologisk medieret heparin-induceret trombocytopeni type II.
- Pga. øget risiko for blødning er spinal eller epidural anæstesi eller andre procedurer, som kræver spinalpunktur, kontraindiceret hos patienter i samtidig behandling med højdosis

Fragmin (fx ved behandling af akut dyb venøs trombose, pulmonal emboli eller ustabil koronararteriesygdom) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Må ikke administreres intramuskulært. Intramuskulær injektion med andre lægemidler skal undgås, når døgndosis af dalteparin overskrider 5.000 IE pga. risiko for hæmatom.

Spinal/epidural anæstesi

Hos patienter i tromboseprofylaktisk behandling med lavmolekylære hepariner eller heparinoider er der risiko for udvikling af epiduralt eller spinalt hæmatom ved neuraksial anæstesi (epidural/spinal anæstesi) eller spinalpunktur.

Dette kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen øges ved anvendelse af indlagte epiduralkatetre til administration af analgetika eller ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks NSAID, trombocythæmmere eller andre antikoagulantia.

Risikoen synes også at øges ved traumatisk eller gentagen epidural eller spinal punktur. Patienterne bør monitoreres ofte for tegn eller symptomer på neurologisk svækkelse. Hvis der ses neurologisk beskadigelse, er omgående behandling (dekompression) nødvendig. Lægen bør afveje den potentielle fordel overfor risikoen før neuraksial intervention hos patienter, der er i antikoagulationsbehandling som tromboseprofylakse (se pkt. 4.3).

Indføring eller fjernelse af epidural- eller spinalkateter bør udskydes 10-12 timer efter administration af dalteparin som tromboseprofylakse, hvorimod der ved højere terapeutiske dalteparindoser (som fx 100-120 IE/kg hver 12. time eller 200 IE/kg 1 gang daglig) bør være et interval på 24 timer.

Hvis en læge af kliniske årsager beslutter at administrere antikoagulantia i forbindelse med epidural eller spinal anæstesi, skal der udvises yderst omhyggelig opmærksomhed, og der skal monitoreres hyppigt for symptomer på neurologisk påvirkning såsom rygsmerter, sensorisk eller motorisk påvirkning (følelsesløshed og svaghed i ekstremiteterne), tarm- eller blæredysfunktion. Sundhedspersonalet skal oplæres i at opdage disse symptomer. Patienterne skal instrueres om, at de straks skal kontakte sundhedspersonalet eller lægen, hvis disse symptomer opstår.

Der er ikke tilstrækkelige studier til at vurdere sikkerhed og virkning af Fragmin til forebyggelse af hjerteklaptrombose hos patienter med kunstige hjerteklapper. Profylaktiske doser af Fragmin er ikke tilstrækkelige til at undgå trombose hos patienter med kunstige hjerteklapper. Fragmin kan ikke anbefales til dette.

Ved langtidsbehandling af ustabil koronararterie sygdom, som fx før revaskularisering, bør dosisreduktion overvejes ved nedsat nyrefunktion (S-kreatinin > 150 µmol/l).

Blødningsrisiko

Fragmin skal gives med forsigtighed til patienter med fx trombocytopeni, trombocytdefekter, alvorlig lever- eller nyreinsufficiens, ikke-kontrolleret hypertension, hypertensiv eller diabetes retinopati og kendt overfølsomhed over for heparin og/eller lavmolekylære hepariner.

Højdosering Fragminbehandling, som f. eks bruges til behandling af akut dyb venetrombose eller ustabil koronararteriesygdom, bør anvendes med forsigtighed til nyligt opererede patienter eller til patienter, hvor der er mistanke om øget risiko for blødning.

Trombocytopeni

Trombocytælling anbefales, før Fragmin-behandling startes og regelmæssigt under behandlingen. Særlig forsigtighed er nødvendig under Fragmin-administration til patienter med hurtigt udviklende eller svær trombocytopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$). Ved disse tilstande anbefales det, at der foretages *in vitro* trombocyt-aggregationstest. Hvis den viser sig at være positiv eller uden resultat, eller hvis testen ikke foretages, bør Fragmin-behandling seponeres (se pkt. 4.3).

Anti-Xa niveau

Monitorering af Fragmins antikoagulerende virkning er generelt ikke nødvendig, men bør overvejes hos visse patientgrupper, fx børn, patienter med nyresvigt, meget undervægtige eller sygeligt overvægtige patienter, gravide eller patienter med øget risiko for blødning eller retrombose.

Hyperkaliæmi

Heparin kan hæmme sekretionen af aldosteron og medføre hyperkaliæmi, specielt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt, præ-eksisterende metabolisk acidose, forhøjet plasma-kalium eller patienter i behandling med kaliumbesparende lægemidler. Risikoen for hyperkaliæmi synes proportional med behandlingsvarighed, men er sædvanligvis reversibel. Plasma-kalium bør måles før heparin-behandling påbegyndes og derefter regelmæssigt under behandlingen, især ved behandling ud over 7 dage.

Patienter i kronisk hæmodialyse med Fragmin kræver normalt kun få dosisjusteringer og derfor kun få anti-Xa-niveauekontroller.

Patienter i akut hæmodialyse har et snævrere terapeutisk dosisområde, og der bør foretages omhyggelig monitorering af anti-Xa niveauerne.

Fragmin har kun en moderat forlængende effekt på fx aktiveret partiel thromboplastin tid (APTT) eller trombintid, og det er derfor ikke hensigtsmæssigt at bruge disse tests.

Dosisforøgelse med henblik på at forlænge APTT kan medføre overdosering og blødning (se pkt. 4.9). Til laboratoriemonitorering af effekten anbefales den funktionelle anti-Xa-metode.

Myokardieinfarkt

Hvis et transmuralt myokardieinfarkt opstår hos patienter med ustabil koronararteriesygdom, det vil sige ustabil angina og non-Q-tak myokardieinfarkt, kan trombolytisk behandling være indiceret. Det betyder ikke, at dalteparin-behandlingen skal seponeres, men samtidig anvendelse af dalteparin og trombolytisk behandling øger blødningsrisikoen.

Erstatning af Fragmin med andre antikoagulantia

Fragmin kan ikke erstattes (enhed for enhed) med ufraktioneret heparin, andre lavmolekylære hepariner eller syntetiske polysaccharider, idet disse typer medicin har forskellige karakteristika og forskellige dosisrekommendationer. Der er fx forskel i de anvendte råvarer, fremstillingsprocessen, fysisk-kemiske, biologiske og kliniske egenskaber. Dette betyder således også biokemiske forskelle og forskelle i dosering og muligvis også i klinisk effekt og sikkerhed. Det er derfor vigtigt at følge de specifikke anbefalinger for det enkelte produkt.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (22 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Ældre

Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have øget risiko for blødningskomplikationer inden for det terapeutiske behandlingsområde. Omhyggelig monitorering anbefales.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig indgift af medicin med virkning på hæmostasen, som fx trombolytika, andre antikoagulantia, acetylsalicylsyre, NSAID, glycoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor-antagonister, vitamin K-antagonister og Dextran kan forstærke den antikoagulerende virkning af dalteparin.

Da NSAID og acetylsalicylsyre (analgestisk og antiinflammatorisk) reducerer dannelsen af vasodilaterende prostaglandiner og derved reducerer renal blodgennemstrømning og renal ekskretion, bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af dalteparin og NSAID eller højdosis acetylsalicylsyre til patienter med nyresvigt.

Patienter med ustabil koronararteriesygdom, dvs. ustabil angina og non Q-tak myokardieinfarkt, bør dog have oral lavdosisacetylsalicylsyrebehandling, med mindre dette er specifikt kontraindiceret.

Da der er set interaktion mellem hepariner og i.v. nitroglycerin, højdosis penicillin, sulfipyrazon, probenecid, etacrinsyre, cytotatika, kinin, antihistaminer, digitalis, tetracycliner, tobaksrygning og askorbinsyre, kan interaktion med dalteparin derfor ikke udelukkes.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Baseret på nuværende tilgængelige data er der intet der tyder på, at dalteparin påvirker fertiliteten. Der er ikke set påvirkning af fertilitet, kopulation eller peri- og postnatal udvikling, når dalteparin blev testet på dyr.

Graviditet

Dalteparin passerer ikke placenta. Der er intet, der tyder på at behandling af moderen med lavmolekylær heparin medfører påvirkning af embryo eller foster. Fragmin kan anvendes til gravide, hvis indikeret.

Der er mere end 2000 publicerede kasuistikker (studier, kasuistik serier og rapporter) om administration af dalteparin under graviditet. Sammenlignet med ufraktioneret heparin ses der en lavere blødningstendens og nedsat risiko for osteoporotiske frakturer. Det største prospektive studie ”Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity“ (EThIG), involverede 810 gravide kvinder og undersøgte graviditetsspecifik risikostratifikation (lav, høj, meget høj risiko for venøs tromboembolisme) ved daglige doser af dalteparin på 50-150 IE/kg legemsvægt (i enkelte studier op til højst 200 IE/kg legemsvægt).

Der er dog kun begrænsede randomiserede kontrollerede studier om brug af lavmolekylære hepariner hos gravide tilgængelige.

Dyreforsøg har ikke vist teratogene- eller føtotoxiske egenskaber ved dalteparin (se pkt. 5.3).

Epidural anæstesi er absolut kontraindiceret under fødsel, hos mødre i behandling med højdosis antikoagulantia (se pkt. 4.3). Særlig forsigtighed anbefales ved behandling af patienter med øget risiko for blødning, som fx perinatale kvinder (se pkt. 4.4). Der er målt dalteparin-halveringstider på 4-5 timer hos kvinder i 3. trimester.

Der er set behandlingssvigt hos gravide kvinder med kunstige hjerteklapper ved fuld antikoagulans-dosis af lavmolekylær heparin. Der er ikke tilstrækkelige studier vedrørende brug af Fragmin hos gravide med kunstige hjerteklapper.

Amning

Der foreligger kun begrænsede data om udskillelsen af dalteparin i modermælk.

Små mængder af dalteparinnatrium passerer over i modermælk.

Forsøg har vist anti-Xa niveauer på 2-8 % af plasmakoncentrationen i modermælk (15 kvinder, 3.-5. amningsdag, 2-3 timer efter s.c. administration af dalteparin). Den orale absorption af lavmolekylære hepariner er yderst lav, men hvorvidt dette er af klinisk betydning vides ikke.

Antikoagulerende effekt hos det ammede barn er ikke sandsynlig, men dalteparin bør kun anvendes til ammende kvinder på tvingende indikation.

4.7 **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fragmin påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 **Bivirkninger**

Omkring 3 % af patienterne, der havde været i profylaktisk behandling med dalteparin, rapporterede bivirkninger.

<p>Blod og lymfesystem</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p>	<p>Immunologisk medieret heparin-induceret trombocytopeni (type II) med eller uden arteriel og/eller venetrombose eller tromboemboliske komplikationer.</p> <p>Reversibel non-immunologisk medieret trombocytopeni (type I).</p>
<p>Immunsystemet</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)</p> <p>Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</p>	<p>Allergiske reaktioner.</p> <p>Anafylaktoide reaktioner.</p>
<p>Nervesystemet</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)</p>	<p>Intrakranial blødning¹ (i nogle tilfælde letal).</p>
<p>Vaskulære sygdomme</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p>	<p>Blødning¹.</p>
<p>Mave-tarm-kanalen</p> <p>Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</p>	<p>Retroperitoneal blødning (i nogle tilfælde fatal).</p>
<p>Lever og galdeveje</p> <p>Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)</p>	<p>Forbigående, let til moderat forhøjelse af levertransaminaserne (ASAT, ALAT).</p>

Hud og subkutant væv Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Sjælden ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Alopeci. Hudnekroser. Udslæt.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Subkutant hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Epiduralt eller spinalt hæmatom.

¹Blødning er dosisafhængig. De fleste blødninger er milde. Alvorlige blødninger er set, i nogle tilfælde med letalt udfald.

Heparin kan hæmme sekretionen af aldosteron og medføre hyperkaliæmi. I sjældne tilfælde forekommer klinisk signifikant hyperkaliæmi specielt hos patienter med kronisk nyresvigt og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Langtidsbehandling med heparin er blevet associeret med risiko for osteoporose. Selvom det ikke er set med dalteparin, kan risiko for osteoporose ikke udelukkes.

Bivirkninger set post-marketing

Blod og lymfesystem

Immunologisk medieret heparininduceret trombocytopeni (type II, med eller uden association til trombotiske komplikationer).

Immunsystemet

Anafylaktiske reaktioner.

Nervesystemet

Intrakranielle blødninger er set, hvoraf nogle var fatale.

Vaskulære sygdomme

Blødning (af alle typer), hvoraf nogle var fatale.

Mave-tarm-kanalen

Retroperitoneale blødninger er set, hvoraf nogle var fatale.

Hud og subkutant væv

Hudnekroser, udslæt.

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Spinalt eller epiduralt hæmatom.

Pædiatrisk population

Bivirkningshyppighed, art og alvorlighed forventes at være den samme hos børn som hos voksne. Fragmins sikkerhed ved langtidsbrug er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Blødningskomplikationer.

Behandling

Dalteparinnatriums antikoagulerende virkning kan hæmmes af protamin (1 mg). Den inducerede forlængelse af koagulationstiden i plasma neutraliseres fuldstændigt, hvorimod anti-Xa-aktiviteten kun neutraliseres til ca. 25-50 %. 1 mg protamin hæmmer effekten af 100 anti-Xa IE dalteparin.

Protamin har en hæmmende virkning på den primære hæmostase og bør kun anvendes i nødstilfælde.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 01 AB 04. Antitrombosemidler, heparingruppen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Dalteparinnatrium er et lavmolekylært heparinpræparat, som er udvundet af svinemucosa og har en gennemsnitsmolekylvægt på 5.000.

Dalteparinnatriums antitrombotiske effekt skyldes dets evne til at forstærke hæmningen af faktor Xa og trombin ved hjælp af antitrombin.

Dalteparinnatrium har en relativt større evne til at forstærke faktor Xa hæmningen end til at forlænge APTT. Dalteparinnatrium har mindre effekt på blodpladefunktion og blodpladeadhæsion end heparin og har derfor kun ringe effekt på den primære hæmostase.

En del af dalteparinnatriums antitrombotiske effekt formidles formentlig via effekt på karvæggen eller det fibrinolytiske system.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring med sikkerhed og effekt hos børn.

Hvis dalteparin anvendes til børn skal anti-Xa niveau monitoreres.

Et stort prospektivt studie undersøgte virkning, sikkerhed og forholdet mellem dosis og Fragmins plasma anti-Xa aktivitet ved profylakse og behandling af arteriel og venøs trombose hos 48 pædiatriske patienter (Nohe et al, 1999).

Nohe et al (1999) studie demografi og studiedesign

Studiedesign	Patienter	Diagnose	Indikation, fragmindosis, tilstræbt anti-Xa, varighed		
Single-center, open label studie; (n = 48)	<u>Alder</u> 31 uger præmatur til 18 år	Arteriel eller venøs trombose; Pulmonal veneokklusiv sygdom (PVOD); primær pulmonal hypertension (PPH)	<u>Profylakse</u> (n = 10)	<u>Primær behandling</u> (n = 25)	<u>Sekundær behandling</u> (n = 13)
	<u>Køn</u> 32 drenge, 16 piger		95 ± 52 anti-Xa IE/kg 1 gang daglig;	129 ± 43 anti-Xa IE/kg 1 gang daglig;	129 ± 43 anti-Xa IE/kg 1 gang daglig;
			0,2 til 0,4 IE/ml	0,4 to 1,0 IE/ml	0,4 to 1,0 IE/ml
			3-6 måneder	3-6 måneder	3-6 måneder

Der sås ingen tromboemboliske hændelser hos de 10 patienter, som fik dalteparin tromboseprofylakse i dette studie.

Hos de 23 patienter, som fik dalteparin som primær antitrombotisk behandling af arteriel eller venøs trombose, sås komplet rekanalisation hos 7/23 (30 %), partiel rekanalisation hos 7/23 (30 %) og ingen rekanalisation hos 9/23 (40 %).

Rekanalisation blev opretholdt eller forbedret hos de 8 patienter, som fik dalteparin som sekundær antitrombotisk behandling efter vellykket trombolyse. Der blev ikke set rekanalisation hos de 5 patienter, som fik dalteparin som sekundær antitrombotisk behandling efter mislykket trombolyse. Hos 2/48 (4 %) børn sås mindre blødninger, som forsvandt efter dosisreduktion. Patienternes blodpladetal varierede fra 37.000/mikroliter til 574.000/mikroliter. Blodpladetal under normal (150.000/mikroliter) blev tilskrevet immunsuppressiv behandling.

Der blev ikke set tegn på heparin-induceret trombocytopeni type 2 (HIT 2) fald i blodpladetal ≥ 50 % hos nogen patienter. Dalteparindoser (anti-Xa IE/kg), der var nødvendige for at opnå tilstræbt anti-Xa aktivitet (IE/ml), var omvendt proportionale med alder ($r^2=0,64$, $P=0,017$; $r^2=0,13$, $P=0,13$) for både profylakse- og behandlingsgruppen.

Forudsigeligheden af den antikoagulerende virkning ved vægtjusterede doser synes at være nedsat for børn sammenlignet med voksne, sandsynligvis pga. ændret plasmabinding (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pædiatrisk population

Børn under 2-3 måneder eller børn, der vejer mindre end 5 kg, har øget lavmolekylærheparinbehov (LMHB) per kg, sandsynligvis pga. deres store distributionsvolumen. Andre forklaringer på øget LMHB per kg legemsvægt hos unge omfatter ændret farmakokinetik og/eller nedsat effekt af heparins antikoagulerende aktivitet hos børn pga. nedsat plasmakoncentration af antitrombin.

Halveringstiden efter i.v. injektion er 2 timer og efter s.c. injektion 3-4 timer.

Biotilgængeligheden efter s.c. injektion er ca. 90 %, og farmakokinetikken er basalt ikke dosisafhængig.

Halveringstiden er forlænget hos uræmiske patienter. Dalteparinnatrium elimineres hovedsageligt via nyrene.

I en stor klinisk afprøvning blev 672 patienter med cancer og symptomatisk venøs trombose randomiseret til enten en dalteparinarm (dalteparin 200 IE/kg daglig i 30 dage,

efterfulgt af dalteparin 150 IE/kg daglig i 5 måneder) eller en arm med traditionel oral antikoagulansbehandling (dalteparin 200 IE/kg daglig i 5-7 dage med K-vitamin antagonist over en 6 måneders periode begyndende på dag 2).

Patienterne i dalteparinarmen havde en relativ reduktion af risiko for recidiv dyb venøs trombose på 52 %. Analyse af blødningstilfælde viste en ikke-signifikant øget risiko for alvorlige blødninger i dalteparinarmen sammenlignet med oral antikoagulansbehandling i den første måned af behandlingsperioden, men ingen stigning over hele den 6 måneder lange periode.

For alle blødningstilfælde (både alvorlige og ikke-alvorlige) var der en ikke-signifikant overvægt af tilfælde i armen med oral antikoagulansbehandling.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dalteparinnatriums akutte toksicitet er betydeligt lavere end heparins. Det eneste signifikante fund i toksicitetsstudierne efter subkutan injektion af højere doser er lokal blødning på injektionsstedet.

Blødningerne er dosisafhængige både hvad angår hyppighed og mængde, men der er ingen kumulativ effekt.

Blødningsreaktionen afspejles i dosisrelaterede ændringer i den antikoagulerende effekt målt ved APTT og anti-Xa-aktivitet.

Dalteparinnatrium har ikke større osteopenieeffekt end heparin, da ekvivalente doser har vist sammenlignelig effekt.

De prækliniske data viser ingen organotoksicitet uanset indgivelsesvej, dosis eller behandlingsvarighed. Der er ikke fundet hverken mutagen, embryotoksisk eller teratogen effekt af Fragmin. Der er heller ikke set effekt på reproduktionsevnen eller den peri- og postnatale udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Forligelighed er alene undersøgt med præparaterne nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Fragmin injektionsvæske, opløsning kan blandes med isotonisk natriumchlorid infusionsvæske (9 mg/ml) og isotonisk glukose infusionsvæske (50 mg/ml) i glasflaske eller plastpose.

Forlidelighed med andre infusionsvæsker er ikke undersøgt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

2.500 anti-Xa IE: 54981
5.000 anti-Xa IE: 54983
7.500 anti-Xa IE: 54985
10.000 anti-Xa IE: 54986
12.500 anti-Xa IE: 54987
15.000 anti-Xa IE: 54988
18.000 anti-Xa IE: 54989

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. maj 1989

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

7. oktober 2019