LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

23. marts 2026

PRODUKTRESUMÉ

for

Fragmin, injektionsvæske, opløsning 25.000 anti-Xa IE/ml

0. D.SP.NR.
06781

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Fragmin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Dalteparinnatrium 25.000 anti-Xa IE/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Fragmin 25.000 anti-Xa IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder 56 mg benzylalkohol pr. hætteglas, hvilket svarer til 14 mg/ml benzylalkohol.

Fragmin 25.000 anti-Xa IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder 113,6 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

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.

Pædiatrisk population
Behandling af symptomatisk venøs tromboemboli (VTE) hos pædiatriske patienter i alderen fra 1 måned og ældre.

4.2 Dosering og administration

Pædiatrisk population
Behandling af symptomatisk venøs tromboemboli (VTE) hos pædiatriske patienter i alderen fra 1 måned og ældre.
Det anbefales at anvende formuleringer, der ikke indeholder benzylalkohol til pædiatriske patienter (se pkt. 4.4). Der findes benzylalkoholfri formuleringer.

En koncentration på 2.500 IE/ml anbefales for at sikre en nøjagtig dosering i den yngste alderskohorte. Hvis fortynding er påkrævet, skal denne udføres af en sundhedsperson (se pkt. 6.6). Til børn under 3 år skal der anvendes en formulering uden benzylalkohol.

Behandling af symptomatisk venøs tromboemboli hos pædiatriske patienter
Den anbefalede startdosis i henhold til den pædiatriske patients alder fremgår af tabellen herunder.

Tabel 1 - Startdosis til pædiatriske patienter med symptomatisk VTE	
Aldersgruppe	Startdosis
1 måned til under 2 år	150 IE/kg to gange dagligt
2 år til under 8 år	125 IE/kg to gange dagligt
8 år til under 18 år	100 IE/kg to gange dagligt

Tabel 2 – Fortyndingstabel til pædiatriske patienter

Alder	**Anbefalet koncentration til administration**	**Koncentration som leveret***	
		10.000 IE/ml**	**25.000 IE/ml****
1 måned - 2 år	2.500 IE/ml	V (aktiv) + 3V (diluent)	V (aktiv) + 9V (diluent)
2 år - 8 år	10.000 IE/ml	Skal ikke fortyndes	V (aktiv) + 1,5V (diluent)
8 år - 17 år	10.000 IE/ml	Skal ikke fortyndes	V (aktiv) + 1,5V (diluent)***

Det endelige volumen til injektion skal være mellem 0,15 ml og 1,0 ml. Hvis det er under/over dette interval, skal der klargøres en (henholdsvis) mindre/mere koncentreret opløsning til administration.

* Træk et passende volumen (V) på mindst 1,0 ml af den medfølgende opløsning, og tilsæt derefter diluent (diluentvolumen udtrykkes som et multiplum af V). Administrer det korrekte volumen af den fortyndede opløsning. Til børn > 20 kg kan koncentrationen på 12.500 IE/ml også administreres direkte uden fortynding.

** Flerdosishætteglassene med 10.000 IE/ml (10 ml hætteglas) og 25.000 IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder benzylalkohol. Til børn under 3 år skal der anvendes en formulering uden benzylalkohol.

*** Til børn > 50 kg kan opløsningen med 25.000 IE/ml også administreres direkte uden fortynding.

Fragmin er kompatibel med infusionsopløsninger bestående af natriumchlorid (9 mg/ml) eller glucose (50 mg/ml) i glasflasker og plastbeholdere (se pkt. 6.6).

Monitorering af anti-Xa niveau hos børn
Efter initiering af Fragmin skal anti-Xa niveauet indledningsvist måles efter den første, anden eller tredje dosis. Prøver til måling af anti-Xa niveauer skal tages 4 timer efter administration.

Doseringen skal justeres i trin på 25 IE/kg for at opnå det tilstræbte anti-Xa niveau på mellem 0,5 IE/ml og 1 IE/ml, og anti-Xa niveauet skal måles efter hver justering. Vedligeholdelsesdosis skal individualiseres baseret på den dosis, der opnår det tilsigtede anti-Xa niveau i prøver indsamlet 4 timer efter administration.

Monitoreringen af anti-Xa niveauerne skal opretholdes, indtil der er fastlagt en passende vedligeholdelsesdosis, hvorefter den skal fortsættes periodisk for at opretholde det tilstræbte anti-Xa niveau. Hos de yngste børn bør initial monitorering starte efter første dosis og der kan være behov for hyppigere monitorering efterfølgende for at styre dosisjusteringer indtil det tilstræbte anti-Xa niveau opnås (se pkt. 5.1 og 5.2).

I tilfælde af fysiologisk lav eller skiftende nyrefunktion, som hos nyfødte, er tæt monitorering påkrævet.

Dalteparinnatriums sikkerhed og virkning ved profylakse af VTE hos børn er ikke klarlagt. De aktuelt tilgængelige data vedrørende profylakse af VTE er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration
Pædiatrisk population:
Fragmin administreres ved subkutan administration, fortrinsvist anterolateralt eller posterolateralt i det abdominale subkutane væv eller lateralt i låret i en vinkel på mellem 45 ° og 90 °.
Fuldstændige instruktioner vedrørende administrationen af Fragmin findes i punkt 3 i indlægssedlen.

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 tromboserisikoen, 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 (f.eks. total hoftealloplastik)
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-takmyokardieinfarkt
120 anti-Xa IE/kg legemsvægt s.c. 2 gange daglig. Maksimum dosis er 10.000 anti-Xa IE/12 timer.
Behandlingen bør fortsættes 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 3.

Tabel 3. Fragmindosis efter legemsvægt

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

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 ≤ 50.000/mm^3 bør Fragminbehandling afbrydes indtil antallet af blodplader overstiger 50.000/mm^3.
Hvis antallet af blodplader ligger mellem 50.000 og 100.000/mm^3 bør Fragmindosis reduceres med 17 % til 33 % af begyndelsesdosis afhængig af patientens vægt (tabel 4). Når antallet af blodplader overstiger 100.000/mm^3 bør fuld dosis af Fragmin anvendes.

Tabel 4. Dosisreduktion af Fragmin ved trombocytopeni 50.000-100.000/mm^3.

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

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 sprøjtestørrelse, 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 (f.eks. 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 f.eks. 100-120 IE/kg hver 12. time eller 200 IE/kg 1 gang dagligt) 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 f.eks. før revaskularisering, bør dosisreduktion overvejes ved nedsat nyrefunktion (S-kreatinin > 150 µmol/l).

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

Samtidig indgift af medicin med virkning på hæmostasen, som f.eks. trombolytika, andre antikoagulantia, NSAID, trombocythæmmere eller dextran, kan forstærke den antikoagulerende virkning af dalteparin og frarådes. Der skal udvises særlig forsigtighed ved skift af antikoagulansbehandling (se pkt. 4.5).

Trombocytopeni
Trombocyttælling anbefales før Fragminbehandling startes og regelmæssigt under behandlingen. Særlig forsigtighed er nødvendig under Fragmin-administration til patienter med hurtigt udviklende eller svær trombocytopeni (< 100.000/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 Fragminbehandling seponeres (se pkt. 4.3).

Anti-Xa niveau
Monitorering af Fragmins antikoagulerende virkning er generelt ikke nødvendig, men bør overvejes hos visse patientgrupper, f.eks. 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 udover 7 dage.

Patienter i kronisk hæmodialyse med Fragmin kræver normalt kun få dosisjusteringer og derfor kun få anti-Xa-niveaukontroller. 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 f.eks. 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 dosisrekommandationer. Der er f.eks. 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.

Pædiatrisk population
Anti-Xa niveauerne skal overvåges under indledning af behandlingen og efter enhver dosisjustering (se pkt. 4.2).

Der er ingen data om børn med cerebral vene- og sinustrombose, der har en CNS-infektion. Risikoen for blødning skal evalueres omhyggeligt før og under behandling med dalteparin.

Brug hos ældre
Ældre patienter (især patienter $\geq$ 80 år) kan have øget risiko for blødningskomplikationer indenfor det terapeutiske behandlingsområde. Omhyggelig monitorering anbefales.

Hjælpestoffer
Benzylalkohol
Fragmin 25.000 anti-Xa IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder benzylalkohol. Der findes formuleringer af Fragmin uden benzylalkohol (se pkt. 6.1).

Konserveringsmidlet benzylalkohol kan give anledning til overfølsomhedsreaktioner. Intravenøs administration af benzylalkohol har været forbundet med alvorlige bivirkninger og dødsfald hos pædiatriske patienter herunder nyfødte ("gasping syndrome"). Selv om almindelige terapeutiske doser af dette produkt normalt medfører indgift af mængder af benzylalkohol, der er væsentligt lavere end dem, der er rapporteret i forbindelse med "gasping

syndrome", er den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, ikke kendt.

Formuleringer, der indeholder benzylalkohol, bør kun anvendes til for tidligt fødte og nyfødte børn, hvis det er nødvendigt, og hvis der ikke er nogen alternativer. For tidligt fødte og nyfødte børn med lav fødselsvægt kan være mere udsatte for at udvikle toksicitet. Formuleringer, der indeholder benzylalkohol, bør ikke anvendes længere end i 1 uge til børn under 3 år, medmindre det er nødvendigt.

Hvis det er nødvendigt at anvende Fragmin-formuleringer, der indeholder benzylalkohol, er det vigtigt at tage højde for den kombinerede daglige metaboliske belastning af benzylalkohol fra alle kilder, særligt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion samt hos gravide eller ammende kvinder på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Natrium
Fragmin 25.000 anti-Xa IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder 113,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,68 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel kan fortyndes yderligere med natriumholdige opløsninger (se pkt. 4.2 og pkt. 6.6), og der skal tages højde for dette, for så vidt angår den totale mængde natrium fra alle kilder, som vil blive administreret til patienten.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der øger dalteparins virkning
Samtidig indgift af medicin med virkning på hæmostasen, som f.eks. trombolytika, andre andre antikoagulantia, acetylsalicylsyre, NSAID, glycoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor-antagonister, vitamin K-antagonister eller Dextran kan forstærke den antikoagulerende virkning af dalteparin (se pkt. 4.4).

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, medmindre dette er specifikt kontraindiceret.

Lægemidler, der modvirker dalteparins virkning
Samtidig brug af dalteparin og andexanet alfa kan reducere dalteparins virkning. Det er blevet påvist, at andexanet alfa, som er en rekombinant modificeret human koagulations-faktor Xa, der anvendes til revertering af antikoagulation med apixaban eller rivaroxaban, binder sig til heparinbundet antitrombin III (ATIII) og kan dermed reducere den antikoagulerende virkning af dalteparin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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 føtotoksiske 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 f.eks. 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.

Fragmin 25.000 anti-Xa IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder benzylalkohol som konserveringsmiddel. Eftersom benzylalkohol kan passere placenta, skal Fragmin uden konserveringsmiddel anvendes under graviditet (se pkt. 4.4).

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.

Fragmin 25.000 anti-Xa IE/ml (4 ml hætteglas) indeholder benzylalkohol som konserveringsmiddel. Eftersom benzylalkohol, der er til stede i maternelt serum, sandsynligvis udskilles i human mælk og derfor kan blive indtaget oralt af det ammede spædbarn, skal Fragmin uden konserveringsmiddel anvendes under amning (se pkt. 4.4).

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.

4.7 Virkning 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.

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

[1]Blødning er dosisafhængig. De fleste blødninger er milde. Alvorlige blødninger er set, i nogle tilfælde med letalt udfald.
** Heparin kan forårsage hypoaldosteronisme, som kan medføre øget plasmakoncentration af kalium. Klinisk signifikant hyperkaliæmi forekommer 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. Sundhedspersoner 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

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler – heparingruppen, ATC-kode: B01AB04.

Dalteparinnatrium er et lavmolekylært heparinpræparat, som er udvundet af svinemucosa og har en gennemsnitsmolekylevægt 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
Behandling af symptomatisk venøs tromboemboli (VTE) hos pædiatriske patienter
Et open-label, klinisk fase 2-multicenterstudie undersøgte 38 pædiatriske patienter med objektivt diagnosticeret akut dyb venetrombose (DVT) og/eller pulmonal emboli (PE). (24 drenge og 14 piger), der repræsenterede 5 alderskohortegrupper, med cancer (N=26) og uden cancer (N=12). I alt 26 patienter gennemførte studiet, og 12 afbrød deltagelsen før tid (4 på grund af bivirkninger, 3 patienter trak deres samtykke tilbage og 5 af andre årsager). Patienterne blev behandlet med dalteparin to gange dagligt i op til 3 måneder med startdoser efter alder og vægt og med dosisjustering i trin på 25 IE/kg. Behandlingsvirkningen, målt på regression, progression, remission eller ingen ændring af den kvalificerende VTE, blev evalueret ved hjælp af billeddannelse ved screening og ved studiets afslutning (EOS). Ved studiets afslutning (N=34) havde 21 patienter (61,8 %) opnået remission af den kvalificerende VTE, 7 patienter (20,6 %) viste regression, 2 patienter (5,9 %) viste ingen ændring, ingen patienter viste progression, og 4 patienter (11,8 %) bidrog ikke med data til denne analyse. Hertil kommer, at 1 patient (2,9 %) oplevede en ny VTE i løbet af studiet. Den mediane dosis dalteparin (IE/kg), der krævedes for at opnå et terapeutisk anti-Xa niveau (0,5 til 1,0 IE/ml) i løbet af den 7 dage lange dosisjusteringsperiode, vises i tabel 5. Terapeutiske anti-Xa niveauer

(0,5 til 1,0 IE/ml) blev opnået inden for (middel) 2,6 dage. Blødningsepisoder hos patienter, som fik mindst én dosis af forsøgslægemidlet (N=38), omfattede 1 (2,6 %) væsentlig blødningsepisode, 0 (0 %) klinisk relevante ikke-væsentlige blødningsepisoder, 16 (42,1 %) mindre blødningsepisoder, og 14 patienter (36,8 %) havde ingen blødningsepisoder.

Tabel 5 - Mediane vedligeholdelsesdoser af dalteparin (IE/kg) efter dosisjustering (med trin på 25 IE/kg) associeret med terapeutisk anti-Xa niveau (0,5 til 1,0 IE/ml) efter alderskohorte (N=34)

Alderskohorte	N	Median dosis (IE/kg)
0 til under 8 uger	0	N/A
Større end eller lig med 8 uger til under 2 år	2	208
Større end eller lig med 2 år til under 8 år	8	128
Større end eller lig med 8 år til under 12 år	7	125
Større end eller lig med 12 år til under 19 år	17	117

Et prospektivt, randomiseret, kontrolleret klinisk multicenterstudie evaluerede behandlingsvarigheden ved trombose hos 18 børn og unge (0 til 21 år), der fik dalteparin som antikoagulerende behandling to gange dagligt, og bestemte den påkrævede dalteparindosis pr. kilogram for at opnå et anti-Xa niveau på 0,5-1,0 IE/ml 4-6 timer efter doseringen, efter aldersgruppe (på forhånd specificeret som spædbørn < 12 måneder, børn 1- < 13 år og unge 13- < 21 år).

Resultaterne fra dette studie viste, at de mediane (interval) terapeutiske doser efter aldersgruppe var, som følger: spædbørn (n=3), 180 IE/kg (146-181 IE/kg); børn (n=7), 125 IE/kg (101-175 IE/kg); og unge (n=8), 100 IE/kg (91-163 IE/kg).

En retrospektiv analyse evaluerede de kliniske og laboratoriemæssige resultater af profylaktisk og terapeutisk brug af dalteparin hos børn (0-18 år) på en enkelt institution (Mayo Clinic) til behandling af VTE fra 1. december 2000 til 31. december 2011.

Behandlingsdata for i alt 166 patienter blev evalueret, herunder 116 patienter, som fik profylaktiske doser af dalteparin, og 50 patienter, som fik terapeutiske doser. De 50 patienter, der fik terapeutiske doser enten én eller to gange dagligt, omfattede 13 patienter under 1 år og 21 patienter med maligniteter. Resultaterne viste, at patienter under 1 år krævede signifikant højere vægtbaseret dosering for at opnå terapeutiske anti-Xa niveauer sammenlignet med børn (1-10 år) eller unge (> 10-18 år) (middeldosisenheder/kg/dag 396,6 over for henholdsvis 236,7 og 178,8, p < 0,0001).

Af de 50 børn, der blev behandlet i dette retrospektive studie, var 17 spædbørn under 2 år (gennemsnitsalder 6 måneder; 10/17 drenge). De fleste spædbørn (12/17) blev doseret to gange om dagen med en median dalteparin-startdosis på 151 IE/kg; (interval 85 - 174 IE/kg); 5 spædbørn blev doseret kun en gang om dagen med lignende doser. De 17 spædbørn blev behandlet i 1 til 3 måneder (median 2 måneder) og opløsning af VTE forekom hos 82%; ingen oplevede blødningskomplikationer eller bivirkninger relateret til dalteparin.

Profylakse af venøs tromboemboli hos pædiatriske patienter

Et prospektivt studie (Nohe et al, 1999) 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 (32 drenge, 16 piger fra 31 uger præmatur til 18 år). Otte børn med risikofaktorer for trombose (fedme, protein C-mangel, karcinom) fik dalteparin som profylakse ved immobilisering og 2 som "højrisiko" profylakse efter hjertekirurgi

(gruppe I). Seksogtredive børn fik dalteparin terapeutisk efter arterielle eller venøse tromboemboliske hændelser (grupperne II-IV). I behandlingsgruppen blev 8/36 børn (22 %) behandlet med dalteparin som reokklusion profylakse efter vellykket trombolytisk behandling (gruppe II), 5/36 (14 %) efter inferior mislykket trombolytisk behandling med rtPA eller urokinase (gruppe III) og 23/36 (64 %) som primær antitrombotisk behandling på grund af kontraindikationer for trombolyse (gruppe IV). I dette studie krævede 10 patienter, som fik dalteparin som tromboseprofylakse, en vedligeholdelsesdosis på 95 ± 52 IE/kg subkutant (s.c.) én gang dagligt for at opnå et anti-Xa niveau på 0,2 til 0,4 IE/ml over en varighed på 3 til 6 måneder. Der opstod ingen tromboemboliske hændelser hos de 10 patienter, der fik dalteparin som tromboseprofylakse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for dalteparin givet to gange dagligt subkutant (s.c.), målt som anti-faktor Xa-aktivitet, blev karakteriseret hos 89 pædiatriske forsøgspersoner med eller uden cancer fra to kliniske studier og 1 observationsstudie. Dalteparins farmakokinetik blev beskrevet ved hjælp af en 1-kompartment-model med lineær absorption og elimination, og de farmakokinetiske parametre er vist i tabel 6. Efter korrigering for legemsvægt faldt clearance (CL/F) med stigende alder, mens fordelingsvolumen ved steady-state (V_d/F) forblev lignende. Gennemsnits eliminationshalveringstiden øgedes med alder.

Tabel 6 - Farmakokinetiske parametre for dalteparin i den pædiatriske population

Parameter	Fødsel til < 8 uger	≥ 8 uger til < 2 år	≥ 2 år til < 8 år	≥ 8 år til < 12 år	≥ 12 år til < 19 år
Antal patienter (N)	6	13	14	11	45
Median alder (interval) (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)
Afledt middel (SD) CL/F (ml/t/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Afledt middel (SD) Vd/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Afledt middel (SD) $t_{½β}$ (t)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL=clearance; F=Absolut biotilgængelighed; SD=standardafvigelse; $t_{½β}$=eliminationshalveringstid; V_d=fordelingsvolumen.

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 nyrerne.

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 Non-kliniske 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 osteopenieffekt end heparin, da ekvivalente doser har vist sammenlignelig effekt.

De prækliniske data viser ingen organtokcisitet 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

Benzylalkohol, (konserveringsmiddel), natriumhydroxid (pH justering), saltsyre (pH justering) og sterilt vand

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Fragmin 25.000 IE (4 ml hætteglas) fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml eller glucose 50 mg/ml til en koncentration på 2.500 IE/ml: Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er dokumenteret i 48 timer ved 25 °C ved opbevaring i polypropylen-injektionssprøjter eller glas-hætteglas.

Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal præparatet bruges med det samme, medmindre åbning- og fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når fortynding til en koncentration på 2.500 IE/ml er påkrævet, kan Fragmin fortyndes med infusionsopløsninger med natriumchlorid (9 mg/ml) eller glucose (50 mg/ml) i glasflasker og plastbeholdere. Se fortyndingstabellen i pkt. 4.2.

Det anbefales, at opløsningen anvendes med det samme efter fortynding (se pkt. 6.3).

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

Fuldstændige instruktioner vedrørende administrationen af Fragmin findes i punkt 3 i indlægssedlen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

17534

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. maj 1989

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. marts 2026