

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fragmin 12 500 IU anti-Xa/ml injektioneste, liuos  
Fragmin 25 000 IU anti-Xa/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 12 500 IU anti-Xa/ml

1 ml injektionestettä sisältää 12 500 IU daltepariininatriumia.  
0,2 ml:n kerta-annosruisku: 0,2 ml injektionestettä sisältää 2 500 IU daltepariininatriumia.

### 25 000 IU anti-Xa/ml

1 ml injektionestettä sisältää 25 000 IU daltepariininatriumia.  
0,2 ml:n kerta-annosruisku: 0,2 ml injektionestettä sisältää 5 000 IU daltepariininatriumia.  
0,3 ml:n kerta-annosruisku: 0,3 ml injektionestettä sisältää 7 500 IU daltepariininatriumia.  
0,4 ml:n kerta-annosruisku: 0,4 ml injektionestettä sisältää 10 000 IU daltepariininatriumia.  
0,5 ml:n kerta-annosruisku: 0,5 ml injektionestettä sisältää 12 500 IU daltepariininatriumia.  
0,6 ml:n kerta-annosruisku: 0,6 ml injektionestettä sisältää 15 000 IU daltepariininatriumia.  
0,72 ml:n kerta-annosruisku: 0,72 ml injektionestettä sisältää 18 000 IU daltepariininatriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.  
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Tromboosiprofylaksi leikkausten yhteydessä.
- Tromboosiprofylaksi potilaille, joiden liikkuminen on rajoitettua äkillisen sairauden vuoksi.
- Oireisen laskimon tromboemolian hoito ja sen uusiutumisen pitkäaikainen estohoito syöpäpotilailla.
- Akuutin syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolian hoito.
- Epästabiili sepelvaltimotauti, kuten epästabiili angina pectoris ja non-Q-sydäninfarkti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Tromboosiprofylaksi leikkausten yhteydessä

Daltepariini-injektio annetaan ihon alle (s.c.). Antikoagulanttivaikutusta ei tarvitse yleensä seurata. Jos vaikutusta seurataan, näytteet tulee ottaa, kun arvot ovat suurimmillaan (3–4 tunnin kuluttua s.c.-injektiosta). Suositeltuja annoksia käytettäessä maksimipitoisuus plasmassa on tavallisesti 0,1–0,4 IU anti-Xa/ml.

#### ***Yleiskirurgia, johon liittyy tromboembolisten komplikaatioiden vaara***

2 500 IU ihon alle 1–2 tuntia ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen 2 500 IU ihon alle joka aamu, kunnes potilas on jalkeilla, yleensä vähintään 5–7 vuorokautta tai kauemmin. Lihaville potilaille,

joiden paino on vähintään 90 kg, suositellaan Fragmin-profylaksiaa annoksella 5 000 IU kerran vuorokaudessa BMI:n ollessa yli 25 ja annoksella 7 500 IU kerran vuorokaudessa BMI:n ollessa vähintään 35 (ks. kohta 5.1).

### ***Yleiskirurgia, johon liittyy muitakin vaaratekijöitä (esim. syöpä)***

#### Aloitus leikkausta edeltävänä iltana

5 000 IU ihon alle leikkausta edeltävänä iltana ja leikkauksen jälkeen 5 000 IU joka ilta.

#### Aloitus leikkauspäivänä

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 2 500 IU ihon alle 1–2 tuntia ennen leikkausta ja 2 500 IU ihon alle 8–12 tunnin kuluttua, mutta aikaisintaan 4 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä. Seuraavina päivinä annetaan 5 000 IU ihon alle aamuisin.

Hoitoa jatketaan, kunnes potilas on jalkeilla, yleensä vähintään 5–7 vuorokautta tai kauemmin.

### ***Ortopediset leikkaukset (esim. lonkkaproteesileikkaus)***

Fragmin-valmistetta käytetään enintään viiden viikon ajan leikkauksen jälkeen jonkin alla esitetyn hoito-ohjelman mukaisesti.

#### Aloitus ennen leikkausta – leikkausta edeltävänä iltana

5 000 IU ihon alle leikkausta edeltävänä iltana ja leikkauksen jälkeen 5 000 IU ihon alle joka ilta.

#### Aloitus ennen leikkausta – leikkauspäivänä

2 500 IU ihon alle 2 tunnin sisällä ennen leikkausta ja 2 500 IU ihon alle 8–12 tunnin kuluttua, mutta aikaisintaan 4 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä. Leikkauksen jälkeisestä aamusta alkaen 5 000 IU ihon alle joka aamu.

#### Aloitus leikkauksen jälkeen

2 500 IU ihon alle 4–8 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen, mutta aikaisintaan 4 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä. Leikkauksen jälkeisestä päivästä alkaen 5 000 IU ihon alle joka päivä.

### **Tromboosiprofylaksi potilaille, joiden liikkuminen on rajoitettua**

5 000 IU daltepariinia ihon alle kerran vuorokaudessa, yleensä vähintään 12–14 päivän ajan. Antikoagulanttivaikutusta ei tarvitse yleensä seurata.

### **Syöpäpotilaiden oireisen laskimon tromboemolian hoito ja sen uusiutumisen pitkäaikainen estohoito**

#### ***1. kuukausi***

200 IU/kg ihon alle kerran vuorokaudessa ensimmäisten 30 hoitopäivän ajan. Maksimivuorokausiannos on 18 000 IU.

#### ***2.–6. kuukausi***

Noin 150 IU/kg ihon alle kerran vuorokaudessa kerta-annosruiskuilla taulukon 1 mukaisesti.

#### **Taulukko 1. Annos hoitokuukausina 2.–6.**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Daltepariiniannos (IU)</b>
≤ 56	7 500
57–68	10 000
69–82	12 500
83–98	15 000
≥ 99	18 000

## ***Annoksen pienentäminen kemoterapiasta johtuvassa trombosytopeniassa***

### Trombosytopenia

Jos verihiutalemäärä on kemoterapiasta johtuvassa trombosytopeniassa alle  $50 \times 10^9/l$ , daltepariinin anto on keskeytettävä, kunnes verihiutalemäärä on jälleen yli  $50 \times 10^9/l$ .

Jos verihiutalemäärä on  $50 \times 10^9$ – $100 \times 10^9/l$ , daltepariiniannosta on pienennettävä 17–33 % aloitusannoksesta potilaan painon mukaan (taulukko 2). Kun verihiutalemäärä on jälleen  $\geq 100 \times 10^9/l$ , daltepariinia annetaan jälleen täytenä annoksena.

**Taulukko 2. Daltepariiniannoksen pienentäminen trombosytopeniassa ( $50 \times 10^9$ – $100 \times 10^9/l$ )**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Hoito-ohjelman mukainen daltepariiniannos (IU)</b>	<b>Pienennetty daltepariiniannos (IU)</b>	<b>Annosta pienennetty keskimäärin (%)</b>
≤ 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

### Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min), daltepariiniannosta on muutettava niin, että anti-Xa-pitoisuus on yhä terapeuttisella tasolla 1 IU/ml (vaihteluväli 0,5–1,5 IU/ml) mitattuna 4–6 tunnin kuluttua daltepariini-injektiosta. Jos anti-Xa-pitoisuus on terapeuttista tasoa pienempi tai suurempi, daltepariiniannosta on sen mukaisesti joko suurennettava tai pienennettävä yhdellä valmistevahvuudella ja anti-Xa-pitoisuus on mitattava uudestaan 3–4 uuden annoksen jälkeen. Annosta on muutettava näin, kunnes terapeuttinen anti-Xa-pitoisuus saavutetaan.

## **Akuutin syvän las kimotromboosin ja keuhkoembolian hoito**

Daltepariini-injektio annetaan ihon alle (s.c.) joko kerran tai kaksi kertaa päivässä. Samanaikainen K-vitamiiniantagonistihoido voidaan aloittaa heti Fragmin-hoidon yhteydessä. Yhdistelmähoitoa jatketaan hoitoyksikössä, kunnes käytössä olevilla menetelmillä on osoitettu, että protrombiinikompleksin tekijöiden (F II, VII, IX ja X) pitoisuudet ovat pienentyneet K-vitamiiniantagonisteilla terapeuttiselle tasolle. Fragmin-hoitoa annetaan yleensä vähintään 5 vuorokauden ajan.

### ***Ihonalainen injektio***

Suositusannos on 200 IU/kg kerran vuorokaudessa. Antikoagulanttivaikutusta ei tarvitse yleensä seurata.

**Taulukko 3. Annos akuutin syvän las kimotromboosin tai keuhkoembolian hoidossa**

<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos</b>	<b>Kerta-annos ruisku 25 000 IU/ml</b>
46–56	10 000 IU	0,4 ml
57–68	12 500 IU	0,5 ml
69–82	15 000 IU	0,6 ml
83–	18 000 IU	0,72 ml
> 90 ks. lisätiedot alla		

Fragminin esitäytetyistä ruiskuista on saatavilla potilaan painoon sopiva ruiskukoko hoidettaessa korkeintaan 90 kg painavia potilaita. Yli 90 kg painaville potilaille on käytettävä esitäytettyjen ruiskujen yhdistelmää tarvittavan kokonaisannoksen mukaisesti.

Korkeintaan 190 kg painavien obeesien potilaiden, joiden munuaistoiminta on normaali, laskimotromboosin ja keuhkoembolian varfariinisiltahoidosta on rajoitetusti kokemuksia annoksella 200 IU/kg. Tutkimustietoa ei ole saatavilla yli 190 kg painavista potilaista (ks. kohta 5.1).

#### *Suurentunut verenvuotoriski*

Potilaalle, jonka verenvuotoriski on suurentunut, voidaan antaa 100 IU/kg 12 tunnin välein. Potilaan seuranta ei yleensä ole välttämätöntä, mutta seuranta on harkittava tiettyjen erityisryhmien osalla (ks. kohta 4.4). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua s.c.-injektiosta, jolloin näytteet tulisi ottaa. Suositeltava huippupitoisuus plasmassa on 0,5–1,0 IU/ml.

#### **Epästabiili se pelvaltimotauti, kuten epästabiili angina pectoris ja non-Q-sydäninfarkti**

120 IU/kg ihonalaisena injektiona kaksi kertaa vuorokaudessa. Enimmäisannos on 10 000 IU/12 tuntia. Samanaikaista pieniannoksista asetyylihalisyylihapohoitoa suositellaan, jos se ei erityisesti ole potilaalle vasta-aiheista. Suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa annos oli 75–325 mg/vrk paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan.

Hoitoa jatketaan kunnes potilas on kliinisesti stabiili. Yleensä vähintään 6 päivän ajan tai tarvittaessa pidempäänkin, jos lääkäri arvioi siitä olevan hyötyä.

Hoitoa suositellaan jatkettavaksi invasiiviseen toimenpiteeseen saakka (PCI tai CABG), joka voidaan ajoittaa potilaan tilan mukaan kiireelliseksi, varhaiseksi tai konservatiiviseksi. Hoidon pituus ei saa ylittää 45 vuorokautta.

#### ***Annos määräytyy sukupuolen ja painon mukaan seuraavasti:***

Naiset < 80 kg ja miehet < 70 kg: 5 000 IU ihon alle joka 12. tunti

Naiset ≥ 80 kg ja miehet ≥ 70 kg: 7 500 IU ihon alle joka 12. tunti

Antikoagulanttivaikutusta ei tarvitse yleensä seurata, mutta sitä tulee harkita tiettyjen erityisryhmien kohdalla (ks. seuraava kappale ja kohta 4.4). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua s.c.-injektiosta, jolloin näytteet tulisi ottaa. Suositeltava huippupitoisuus plasmassa on 0,5–1,0 IU anti-Xa/ml.

#### **Erityisryhmät**

##### Pediatriset potilaat

Daltepariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

##### Anti-Xa-pitoisuuden seuranta lapsilla

Anti-Xa:n huippupitoisuuksien mittaamista noin 4 tunnin kuluttua annoksen antamisesta on harkittava tietyillä Fragmin-hoitoa saavilla erityisryhmillä kuten lapsilla. Terapeuttista Fragmin-hoitoa kerran vuorokaudessa annettaessa suositeltava huippupitoisuus plasmassa on 0,5–1,0 IU anti-Xa/ml mitattuna 4 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Jos munuaisten fysiologinen toiminta on vähäistä ja vaihtelevaa kuten vastasyntyneillä, anti-Xa-pitoisuuksien tarkka seuranta on varmistettava. Profylaktisessa hoidossa anti-Xa-pitoisuudet olisi tavallisesti pidettävä välillä 0,2–0,4 IU/ml.

Kuten muitakin antitromboottisia valmisteita käytettäessä myös Fragminin annon yhteydessä on olemassa systeemisen verenvuodon riski. Fragminin suurten annosten käytössä äskettäin leikatuille potilaille on oltava varovainen. Hoidon aloittamisen jälkeen potilaita on seurattava tarkoin verenvuotokomplikaatioiden varalta esim. säännöllisin lääkärintarkastuksin, huolellisella leikkaushaavadreenin tarkkailulla sekä ajoittaisin hemoglobiini- ja anti-Xa-pitoisuusmittauksin.

##### lääkkäät

Ks. kohta 4.4.

### Maksan vajaatoiminta

Ks. kohta 4.4.

### Munuaisten vajaatoiminta

*Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)*

Kliinisissä tutkimuksissa Fragminin käyttö tromboosiprofylaksiassa on ollut hyvin siedettyä annoksiin 5 000 IU kerran vuorokaudessa asti korkeintaan 10 vuorokauden ajan kriittisesti sairailta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Käytettäessä hoitoannoksia (10 000 IU tai enemmän) ja hoidon kestäessä yli 3 vuorokautta, anti-Xa-pitoisuutta on seurattava (ks. kohta 5.1).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille pienimolekyylisille hepariineille ja/tai hepariineille, esim. aiemmin varmistettu tai epäilty immunologisvälitteinen hepariinihoidosta aiheutunut trombosytopenia (tyyppi II).

Akuutti maha-pohjukaissuolihaava tai aivoverenvuoto, tai muu aktiivinen verenvuoto.

Vakavat hytyymishäiriöt.

Akuutti tai subakuutti septinen endokardiitti.

Keskushermoston, silmän ja korvan vammat ja leikkaukset.

Epiduraalipuudutus ja spinaalipunktio samanaikaisesti suuriannoksisen daltepariinihoidon kanssa (suuria annoksia tarvitaan esimerkiksi akuutin syvän laskimotromboosin, keuhkoembolian ja epästabiliin sepelvaltimotaudin hoidossa).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on trombosytopenia, trombosyyttitoiminnan häiriötä, vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, hallitsematon verenpainetauti tai hypertensiivinen tai diabeettinen retinopatia. Varovaisuutta on noudatettava myös suuriannoksisessa daltepariinihoidossa (tarvitaan esimerkiksi akuutin syvän laskimotromboosin, keuhkoembolian ja epästabiliin sepelvaltimotaudin hoidossa), jos potilas on juuri leikattu tai verenvuotovaaran epäillään olevan suurentunut jostakin muusta syystä.

Jos potilaalle tehdään epiduraali- tai spinaalipuudutus tai spinaalipunktio, hänellä on riski saada epiduraalinen tai spinaalinen hematooma, joka voi aiheuttaa pitkäkestoisen tai pysyvän halvauksen. Tällaisten tapahtumien riskiä suurentavat epiduraaliset kestokateetrit ja hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden (kuten tulehduskipulääkkeiden eli NSAIDien, verihiutaleiden aggregaation estäjien ja muiden antikoagulanttien) samanaikainen käyttö. Traumaattiset tai toistuvat epiduraali- tai spinaalipunktiot näyttävät myös lisäävän riskiä. Potilasta on seurattava toistuvasti hermoston toiminnan heikkenemisen merkkien ja oireiden varalta, kun hänelle annetaan antikoagulaatiohoitoa epiduraali- tai spinaalipuudutuksen yhteydessä.

Epiduraali- tai spinaalikatettrin asettamista tai poistamista tulee lykätä 10–12 tuntia tromboosiprofylaktisten daltepariiniannosten jälkeen, kun taas suurempia daltepariinin hoitoannoksia (kuten 100–120 IU/kg joka 12. tunti tai 200 IU/kg kerran päivässä) saavilla välin on oltava vähintään 24 tuntia.

Jos lääkäri kliinisen arvion perusteella päättää, että epiduraali- tai spinaalipuudutuksen yhteydessä tarvitaan antikoagulanttihoitoa, potilasta on tarkkailtava äärimmäisen valppaasti ja usein toistuvasti, jotta hermoston toiminnan heikkenemisen merkit ja oireet havaitaan. Näitä ovat selkäkipu, sensoriset

ja motoriset puutokset (alaraajojen tunnottomuus ja heikkous), suolen tai virtsarakon toimintahäiriö. Sairaanhoidajat pitää kouluttaa havaitsemaan tällaiset merkit ja oireet. Potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteyttä hoitajaan tai lääkäriin, jos hän saa minkä tahansa näistä oireista.

Epäiltäessä epiduraalisen tai spinaalisen hematooman merkkejä tai oireita nopeaan diagnoosiin ja hoitoon voi kuulua selkäydinkanavan dekompressio.

Fragminin turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä läppätromboosien estoon potilaille, joilla on sydämen tekoläppä, ei ole olemassa riittäviä tutkimuksia. Fragminin profylaktiset annokset eivät ole riittäviä läppätromboosien estoon näille potilaille, eikä Fragminia voida suositella tähän käyttötarkoitukseen.

Epästabiilin sepelvaltimotaudin pitkäaikaishoidossa (esim. ennen revaskularisaatiota) on harkittava annoksen pienentämistä, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (S-kreatiniini > 150 mikromol/l).

Trombosyyttimäärä on laskettava ennen daltepariinihoidon aloittamista ja määrää on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Erityinen varovaisuus on tarpeen silloin, kun daltepariinia tai muita pienimolekyylisiä hepariineja ja/tai hepariinia annetaan potilaalle, jolla on nopeasti kehittyvä ja vaikea trombosytopenia (< 100 x 10<sup>9</sup>/l), joka on varmistettu osoittamalla verihutaleisiin kohdistuvat vasta-aineet *in vitro* -menetelmällä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun kyseisten *in vitro* -testien tulos ei ole tiedossa.

Daltepariinin antikoagulanttivaikutusta ei yleensä tarvitse seurata, mutta seuranta on harkittava tiettyjen erityisryhmien, kuten lapsipotilaiden, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, huomattavan alipainoisten tai sairaalloisen ylipainoisten potilaiden, yli 90 kg painavien potilaiden, raskaana olevien potilaiden tai verenvuotojen tai retromboosin vaarassa olevien potilaiden osalta.

Hepariini voi estää lisämunuaisten aldosteronieritystä, mikä voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti potilaille, joilla on diabetes, krooninen munuaisten vajaatoiminta, taustalla oleva metabolinen asidoosi tai suurentunut plasman kaliumpitoisuus, tai jotka käyttävät kaliumia säästäviä lääkkeitä. Hyperkalemian vaara näyttää kasvavan hoidon pitkittymisen myötä, mutta se on yleensä reversiibeli. Riskipotilaiden plasman kaliumpitoisuus on mitattava ennen hepariinihoidon aloittamista, ja sitä on seurattava säännöllisesti varsinkin, jos hoito jatkuu yli 7 päivän ajan.

Daltepariini pidentää vain kohtalaisesti hyytymisaikaa esimerkiksi aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella mitattuna. Annoksen suurentaminen, jolla tähdätään aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) pidentämiseen, saattaa aiheuttaa yliannostuksen ja verenvuotoa. Vaikutusten laboratorioseurantaan on käytettävä menetelmää, joka mittaa anti-Xa-vaikutusta.

Kroonisen hemodialyysin yhteydessä daltepariiniannostusta on yleensä muutettava vain muutamia kertoja, joten anti-Xa-pitoisuus on tarkistettava vain muutaman kerran. Akuutin hemodialyysin yhteydessä potilaan tila voi olla epästabiilimpi ja anti-Xa-pitoisuutta on seurattava useammin.

Eri pienimolekyylisten hepariinien, fraktioimattoman hepariinin ja synteettisten polysakkaridien biologista aktiiviteettia ei voida tutkia testillä, joka mahdollistaisi yksinkertaisen annosvertailun eri valmisteiden välillä. Siksi kunkin valmisteen spesifisiä käyttöohjeita on noudatettava tarkoin.

Fragmin-valmistetta ei saa antaa lihaksensisäisesti. Hematooman vaaran vuoksi muiden lihaksensisäisten injektoiden antamista on vältettävä, jos daltepariinin vuorokausiannos ylittää 5 000 IU.

Jos epästabiilia sepelvaltimotautia, kuten epästabiilia angina pectorista ja non-Q-sydäninfarktia,

sairastavalle potilaalle kehittyy sydäninfarkti, trombolyyttinen hoito saattaa olla aiheellinen. Trombolyyttinen hoito ei edellytä daltepariinihoidon keskeyttämistä, mutta se saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

#### *Pediatriset potilaat*

Käyttökokemus lääkkeestä lapsipotilaiden hoidossa on vähäinen. Jos daltepariinia käytetään lapsipotilaiden hoitoon, anti-Xa-pitoisuuksia on seurattava.

#### *Iäkkäät*

Iäkkäillä potilailla, erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla, voi olla lisääntynyt verenvuotokomplikaatioiden riski käytettäessä terapeuttisia annoksia. Huolellista kliinistä seuranta suositellaan.

#### *Allergiset reaktiot*

Fragmin esitetyt ruiskujen neulansuojus voi sisältää lateksia (luonnonkumia), joka saattaa aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita henkilöille, jotka ovat yliherkkiä lateksille (luonnonkumille).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen hemostaasiin vaikuttava lääkitys (esim. verihiutaleiden aggregaation estäjät, tulehduskipulääkkeet, glykoproteiini IIb/IIIa-reseptoriantagonistit, K-vitamiiniantagonistit, trombolyytit ja dekstraani) saattaa voimistaa daltepariinin antikoagulanttivaikutusta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa daltepariinia samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden tai suurten asetyylisilyliihappoannosten kanssa munuaisten vajaatoimintapotilaille, sillä kipua/tulehdusta lievittävät annokset NSAIDeja ja asetyylisilyliihappoa vähentävät vasodilatoivien prostaglandiinien muodostumista ja siten munuaisverenkiertoa ja munuaisten kautta tapahtuvaa erityistä.

Epästabiilia sepelvaltimotautia, kuten epästabiilia angina pectorista ja non-Q-sydäninfarktia, sairastaville potilaille pitäisi kuitenkin antaa pieniä annoksia asetyylisilyliihappoa suun kautta, ellei se ole erityisesti vasta-aiheista näille potilaille.

Hepariinilla on osoitettu olevan yhteisvaikutuksia laskimonsisäisesti annetun nitroglyseriinin, suurten penisilliiniannosten, sulfiinipyraatsonin, probenesidin, etakryynihapon, systostaattien, kinidiinin, antihistamiinien, digitaliksen, tetrasykliinien, tupakoinnin ja askorbiinihapon kanssa, joten daltepariinin yhteisvaikutuksia edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei voida poissulkea.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### *Raskaus*

Daltepariini ei läpäise istukkaa. Suuri määrä tietoa raskauden aikaisesta käytöstä (yli 1000 altistunutta raskautta) ei osoita epämuodostumien lisääntymistä eikä sikiö- tai neonatalitoksisuutta. Fragminia voidaan käyttää raskauden aikana, jos tähän on kliininen tarve.

Daltepariinin käytöstä raskauden aikana on olemassa yli 2000 julkaistua tapausta (pääosin tapausarjoja ja avoimia tutkimuksia). Verenvuototaipumuksen ja osteoporoosin riskin on raportoitu olevan vähäisempiä verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin. Suurimmassa prospektiivisessä avoimessa tutkimuksessa ("Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity", ETHIG), oli mukana 810 raskaana olevaa naista, ja siinä tutkittiin raskausspesifistä riskiluokitte lua (pieni, suuri, hyvin suuri laskimotromboemolian riski) ja riskin mukaista annostusta. Päivittäiset daltepariiniannokset olivat 50–150 IU/kg (joissakin yksittäistapauksissa enimmäisannokseen 200 IU/kg saakka). Pienimolekyylisten hepariinien käytöstä raskauden aikana on kuitenkin olemassa vain vähän satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia.

Daltepariini ei osoittautunut teratogeeniseksi tai sikiötoksiseksi eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

Synnytyksenaikainen epiduraalipuudutus on ehdottoman vasta-aiheista naisille, joita hoidetaan suurilla antikoagulanttiannoksilla (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta suositellaan noudatettavan hoidettaessa potilaita, joiden verenvuotoriski on suurentunut (esim. naiset juuri ennen synnytystä, synnytyksen aikana tai pian synnytyksen jälkeen) (ks. kohta 4.4). Raskaana olevilta naisilta viimeisen raskauskolmanneksen aikana mitatut anti-Xa-puoliintumisajat olivat 4–5 tuntia.

Raskaana olevilla naisilla, joilla on sydämen tekoläppä, on raportoitu hoitojen epäonnistumisia pienimolekyylisen hepariinin suurimpia suositeltuja annoksia käytettäessä. Fragminin käyttöä ei ole riittävästi tutkittu raskaana olevilla naisilla, joilla on sydämen tekoläppä.

#### *Imetys*

Pieniä määriä daltepariininatriumia kulkeutuu äidinmaitoon. Tutkimukset (15 naista, 3.–5. imetyspäivä, 2–3 tuntia daltepariinin subkutaanisen annon jälkeen) ovat osoittaneet, että äidinmaidon anti-Xa-pitoisuus on 2–8 % plasman anti-Xa-pitoisuudesta. Antikoagulanttivaikutus imevälle on epätodennäköinen.

Imeväiselle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Päätettäessä jatketaanko Fragmin-hoitoa vai imetystä on punnittava äidin hoidosta saama hyötyä lapsen imetyksestä saamaa hyötyä vasten.

#### *Hedelmällisyys*

Tällä hetkellä saatavilla olevan kliinisen tiedon perusteella ei ole näyttöä daltepariininatriumin vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa daltepariininatriumilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, paritteluun eikä peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Daltepariini ei vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksia ilmenee noin 3 prosentilla estohoitoa saaneista potilaista.

Daltepariininatriumhoitoon mahdollisesti liittyvät ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Taulukko 4. Daltepariininatriumhoitoon mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset**

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	<i>Haittavaikutukset</i>
Veri ja imukudos	Yleinen	Lievä trombositopenia (tyyppi I), joka yleensä korjautuu hoidon kuluessa.
	Tuntematon*	Immunologisvälikiteinen hepariinin aiheuttama trombositopenia (tyyppi II), johon voi liittyä tromboottisia komplikaatioita.
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys.
	Tuntematon*	Anafylaktiset reaktiot.
Hermosto	Tuntematon*	Kallonsisäisiä verenvuotoja on ilmoitettu, osa niistä oli kuolemaan johtavia.
Verisuonisto	Yleinen	Verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon*	Retroperitoneaalisia verenvuotoja on ilmoitettu, osa niistä oli kuolemaan johtavia.
Maksa ja sappi	Yleinen	Ohimenevä maksan transaminaasien nousu.
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Ihokuolio, ohimenevä alopesia.
	Tuntematon*	Ihottuma.



Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Ihonalainen hematooma injektiokohdassa, kipu injektiokohdassa.
Vammat ja myrkytykset	Tuntematon*	Epiduraalinen tai spinaalinen hematooma.

\*esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

Verenvuotoriski riippuu annoksesta, useimmat verenvuodot ovat lieviä. Vaikeita verenvuotoja on ilmoitettu, osa tapauksista oli kuolemaan johtavia.

Hepariiniainemisteet voivat aiheuttaa hypoaldosteronismia, mikä voi nostaa plasman kaliumpitoisuutta. Kliinisesti merkitsevää hyperkalemiaa voi ilmaantua harvoin erityisesti kroonista munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Pitkäkestoiseen hepariinihoitoon liittyy osteoporoosin vaara. Vaikka tätä ei ole havaittu daltepariinin osalta, vaaraa ei voida täysin poissulkea.

#### *Pediatriset potilaat*

Lapsilla ilmenevien haittavaikutusten, niiden esiintymistiheyksien ja vakavuuden odotetaan olevan samanlaisia kuin aikuisilla. Pitkäkestoisen daltepariinihoidon turvallisuutta ei ole varmistettu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Daltepariininatriumin antikoagulanttivaikutusta voidaan estää protamiinilla. Yksi milligramma protamiinia estää 100 IU:n daltepariininatriumannoksen anti-Xa-vaikutuksen, mutta anti-Xa-aktiivisuus vähenee vain 25–50-prosenttisesti. Protamiini itsessään estää primaarista hemostaasia, ja sitä on käytettävä vain hätätapauksessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, daltepariini, ATC-koodi: B01AB04

### 5.1 Farmakodynamiikka

Daltepariininatrium on sian suolen limakalvosta valmistetusta hepariinista typpihappodegradaatiolla ja kromatografiapuhdistuksella saatu depolymerisoitu pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 6 000 daltonia (vaihteluväli 5 600–6 400 daltonia). Suurimmalla osalla komponenteista on 2-O-sulfo-alfa-L-idopyranosuronihapporakenne ketjun pelkistymättömässä päässä ja 6-O-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitolirakenne ketjun pelkistyvässä päässä. Sulfatoitusaste on 2–2,5 disakkaridiyksikköä kohti.

Valmisteen voimakkuus ilmaistaan kansainvälisinä anti-Xa-yksikköinä (IU) ensimmäisen kansainvälisen pienimolekyylipainoista hepariinia koskevan standardin mukaisesti.

Daltepariininatriumin antitromboottinen vaikutus johtuu sen kyvystä potentoida antitrombiinin (AT III) aktivoitumistekijä X:een (tekijä Xa) ja trombiiniin kohdistuvaa estovaikutusta. Daltepariininatrium potentoi suhteellisesti voimakkaammin Xa-tekijän estoa kuin pidentää plasman hyytymisaikaa (APTT). Daltepariininatrium vaikuttaa hepariinia vähemmän trombosyyttien toimintaan ja adheesioon, joten se ei juurikaan vaikuta primaariseen hemostaasiin. Silti joidenkin daltepariininatriumin antitromboottisten vaikutusten uskotaan johtuvan sen vaikutuksesta verisuonen seinämään tai fibrinolyttiseen järjestelmään.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 135 laihdutusleikkauspotilasta, jotka saivat Fragminia tromboosiprofylaksiaan annoksella 7 500 IU vuorokaudessa. Potilaiden paino oli 148,8 kg ( $\pm$  SD 31,2 kg) ja BMI  $\geq$  40 (tai  $\geq$  35 ja lisäksi jokin muu merkittävä sairaus). Anti-Xa-pitoisuus oli tavoitetasolla (0,2–0,5 IU/ml) 81 potilaalla (60 %), alle 0,2 IU/ml 48 potilaalla (30 %) ja yli 0,5 IU/ml 13 potilaalla (10 %). Anti-Xa-pitoisuuden ja painon välillä oli merkittävä käänteinen suhde. Tutkimuksessa raportoitiin kolme verenvuototapahtumaa.

Prospektiivisessä tutkimuksessa 37 ylipainoista laskimotromboemboliapotilasta, joiden munuaistoiminta oli normaali, sai Fragmin-hoitoa annoksella 200 IU/kg (perustuen todelliseen painoon). Hoidon aikana pienimmät anti-Xa-pitoisuudet mitattiin päivinä 3 ja 5, ja anti-Xa:n huippupitoisuudet päivänä 3. Lihavin potilas painoi 190 kg (BMI 58). Potilaat jaettiin kolmeen painoluokkaan: 1) paino 20 % sisällä ihannepainosta, 2) paino 20–40 % enemmän kuin ihannepaino ja 3) paino yli 40 % enemmän kuin ihannepaino. Eri ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja anti-Xa-pitoisuuksissa yhdessäkään mittauksessa. Yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt tutkimuksen aikana tromboembolisia tapahtumia eikä verenvuotoa.

Prospektiivisessä monikeskuseurantatutkimuksessa (DIRECT) Fragmin-tromboosiprofylaksiahoitoa (5 000 IU kerran vuorokaudessa) sai 138 kriittisesti sairaista potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $18,9 \pm 6,5$  ml/min). Hoidon mediaanikesto oli 7 vuorokautta. Pienimmät anti-Xa-pitoisuudet mitattiin 2 kertaa viikossa 20 tuntia ihonalaisen injektion annon jälkeen. Tutkimuksen aikana mitatut anti-Xa:n huippupitoisuudet olivat yhtenevät muiden sairaalapotilaiden ja kirurgisten potilaiden profylaktisten anti-Xa-pitoisuuksien kanssa (0,20–0,40 IU/ml).

#### Pediatriset potilaat

Tiedot daltepariinin turvallisuudesta ja tehosta lapsipotilaiden hoidossa ovat vähäisiä. Jos daltepariinia käytetään lapsipotilaiden hoitoon, anti-Xa-pitoisuuksia on seurattava.

Laajimmassa prospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin daltepariinin tehoa, turvallisuutta ja annoksen vaikutusta plasman anti-Xa-aktiivisuuteen valtimo- ja laskimotukosten estossa ja hoidossa 48 lapsipotilaalla (Nohe et al,1999).

#### **Taulukko 5. Nohe et al (1999) tutkimuksen demografia ja tutkimusasetelma**

Tutkimus- asetelma	Potilaat	Diagnoosi	Käyttöaihe, Fragmin-annos, tavoite anti-Xa- pitoisuus, hoidon kesto		
			Estohoito: (n = 10)	Primaarinen hoito: (n = 25)	Sekundaarinen hoito: (n = 13)
Yhden tutkimus- keskuksen avoin tutkimus (n = 48)	<u>Ikä:</u> 31 viikkoa ennen laskettua aikaa syntyneistä 18- vuotiaisiin  <u>Sukupuoli:</u> 32 mies- puolista ja 16 nais- puolista	Valtimo- tai laskimotukos, pulmonaalinen veno- okklusiivinen tauti (PVOD), idiopaattinen keuhkoveren- painetauti (PPH)	95 ± 52 anti-Xa IU/kg s.c. kerran vuorokaudessa  0,2– 0,4 IU/ml  3–6 kk	129 ± 43 anti-Xa IU/kg s.c. kerran vuorokaudessa  0,4–1,0 IU/ml  3–6 kk	129 ± 43 anti-Xa IU/kg s.c. kerran vuorokaudessa  0,4–1,0 IU/ml  3–6 kk

Tässä tutkimuksessa daltepariinia tromboosiprofylaksiaan saaneilla 10 potilaalla ei ilmennyt tromboembolisia tapahtumia. Daltepariinia valtimo- tai laskimotukosten primaariseen antitromboottiseen hoitoon saaneista 23 potilaasta suonen täydellinen uudelleen avautuminen todettiin 7 potilaalla (30 %), osittainen uudelleen avautuminen 7 potilaalla (30 %) ja 9 potilaalla (40 %) ei todettu uudelleen avautumista. Daltepariinia onnistuneen trombolyyysin jälkeen sekundaarisena antitromboottisena hoitona saaneilla 8 potilaalla suoni pysyi täydellisesti tai osittain avoimena. Daltepariinia epäonnistuneen trombolyyysin jälkeen sekundaarisena hoitona saaneilla 5 potilaalla ei havaittu suonen uudelleen avautumista. Kahdella lapsella 48:sta (4 %) havaittiin vähäistä verenvuotoa, joka hävisi annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaiden verihutalemäärät vaihtelivat välillä  $37 \times 10^9$ – $574 \times 10^9$ /l. Artikkelin kirjoittajat liittivät alle normaaliarvon ( $150 \times 10^9$ /l) olevat verihutalemäärät immunosuppressiiviseen hoitoon. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu verihutalemäärän laskua  $\geq 50$  %:a alkuperäisestä arvosta, mikä tarkoittaisi hepariinin indusoimaa tyypin 2 trombosytopeniaa (HIT-2). Sekä profylaksia- että hoitoryhmässä daltepariiniannokset (anti-Xa IU/kg), jotka tarvittiin tavoite anti-Xa-aktiivisuuden (IU/ml) saavuttamiseen, olivat käänteisesti suhteessa ikään ( $r^2 = 0,64$ ,  $p = 0,017$ ,  $r^2 = 0,13$ ,  $p = 0,013$ ). Annettaessa painon mukaisia annoksia antikoagulanttivaikutuksen ennustaminen on vaikeampaa lapsilla kuin aikuisilla; todennäköisesti syynä on muuttunut sitoutuminen plasmassa (ks. kohta 5.2).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Suoneen annetun injektion jälkeen daltepariininatriumin puoliintumisaika on 2 tuntia ja ihon alle annetun injektion jälkeen 3–4 tuntia. Ihonalaisesti injisoidun annoksen biologinen hyötyosuus on noin 90 %, eikä aineen farmakokineetiikka riipu merkittävästi annoksen suuruudesta. Puoliintumisaika on pidentynyt uremiapotilailla. Daltepariininatrium eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta.

### Pediatriset potilaat

Iältään noin 2–3 kuukautta nuoremmille tai alle 5 kg painaville vauvoille tarvitaan suurempi määrä pienimolekyylistä hepariinia painokiloa kohti, mikä johtuu todennäköisesti daltepariinin suuremmasta jakautumistilavuudesta näillä potilailla. Vaihtoehtoisia selityksiä pienten lasten suuremmalle pienimolekyylisen hepariinin tarpeelle painokiloa kohti ovat hepariinin muuttunut farmakokineetiikka ja/tai hepariinin vähäisempi antikoagulanttivaikutus lapsilla johtuen antitrombiinin pienentyneestä pitoisuudesta plasmassa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daltepariininatriumin akuutti toksisuus on selvästi vähäisempää kuin hepariinin. Ainoa merkitsevä johdonmukainen löydös toksisuuskokeissa oli suurten ihonalaisen annosten aiheuttama paikallinen verenvuoto injektiokohdassa. Sen esiintyvyys ja vaikeusaste riippuivat annoksesta. Injektiokohdan

verenvuodot eivät kuitenkaan kumuloituneet. Verenvuotoreaktio heijastui annoksesta riippuvaisina muutoksina antikoagulanttivaikutuksissa, joita mitattiin APTT:llä ja anti-Xa-aktiivisuudella.

Daltepariininatrium ei aiheuttanut enemmän luukatoa kuin hepariini, ekvivalentit annokset daltepariininatriumia ja hepariinia aiheuttivat saman verran luukatoa.

Daltepariininatriumin ei havaittu olevan elintoxinen antotavasta, annoksesta ja hoidon pituudesta riippumatta. Se ei myöskään ollut mutageeninen, sikiötoksinen tai teratogeeninen eikä vaikuttanut hedelmällisyyteen tai peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

12 500 IU anti-Xa/ml – 0,2 ml:n kertakäyttöruisku

Natriumkloridi 0–1,5 mg

Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,2 ml.

25 000 IU anti-Xa/ml

0,2 ml:n kerta-annosruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,2 ml.

0,3 ml:n kerta-annosruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,3 ml.

0,4 ml:n kerta-annosruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,4 ml.

0,5 ml:n kerta-annosruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,5 ml.

0,6 ml:n kerta-annosruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,6 ml.

0,72 ml:n kerta-annosruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 0,72 ml.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Ei saa käyttää etikettiin painetun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Valo tai säilytys alle 0 °C ei vaikuta valmisteen laatuun.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

12 500 IU anti-Xa/ml

5 x 0,2 ml, 10 x 0,2 ml, 25 x 0,2 ml.

25 000 IU anti-Xa/ml

5 x 0,2 ml, 10 x 0,2 ml, 25 x 0,2 ml, 10 x 0,3 ml, 5 x 0,4 ml, 5 x 0,5 ml, 5 x 0,6 ml ja 5 x 0,72 ml.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektioneste toimitetaan kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on neulansuojus (kumia), männän pysäytin (klooributyylimia), männän varsi (polypropeenia tai polystyreenia) ja jossa voi olla turvamekanismina Needle Trap.

Kerta-annosruiskut on pakattu PVC/folio-läpipainopakkaukseen ja pahviseen ulkopakkaukseen.

Neulansuojus voi sisältää lateksia (ks. kohta 4.4).

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimentaminen: Fragmin-injektioneste voidaan sekoittaa isotoniseen natriumkloridi-infuusionesteeseen (9 mg/ml) tai isotoniseen glukoosi-infuusionesteeseen (50 mg/ml), jotka ovat lasipullossa tai muovipussissa.

Valmiste säilyy laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 20–22 °C. Laimennettu liuos tulisi käyttää heti mikrobiologisista syistä. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C, jos laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Fragmin-valmisteen sekoitettavuutta muihin tuotteisiin ei ole tutkittu.

Fragmin-injektio annetaan ensisijaisesti vatsan alueen ihonalaiseen kudokseen antero- tai posterolateraalaisesti tai pakaraan. Injektioneula työnnetään 45–90 asteen kulmassa mahdollisimman syväälle paksuun ihopoimuun, joka saadaan aikaan puristamalla iho peukalon ja etusormen väliin. Ihopoimu on pidettävä otteessa koko injektion ajan.

### Needle Trap (osassa kerta-annosruiskuja) – Kuvaus ja käyttöohjeet

#### Kuvaus:

Needle Trap on apuväline, joka auttaa estämään vahingossa tapahtuvia neulan pistoja käytettäessä Fragmin esitäytettyjä ruiskuja.

Needle Trap koostuu muovisesta neulanpidikkeestä, joka on kiinnitetty ruiskussa olevaan etikettiin.

#### Käyttöohjeet:

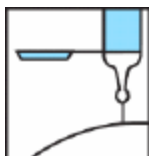
Ota kiinni muovisesta neulanpidikkeestä ja taita se pois päin neulansuojasta.



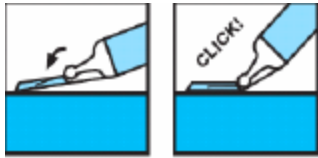
Poista neulansuoja ruiskusta.



Anna pistos.



Pistoksen antamisen jälkeen aktivoi Needle Trap painamalla neula neulanpidikkeeseen kovaa tasaista pintaa vasten ja kääntämällä ruiskua ylöspäin. Jatka neulan painamista, kunnes ruiskun ja pinnan välinen kulma on yli 45 astetta ja neula on kiinnittynyt pidikkeeseen, jolloin ruisku on käyttökelvoton.



Laita ruisku asianmukaiseen jätteastiaan.



## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

12 500 IU anti-Xa/ml: 9861  
25 000 IU anti-Xa/ml: 9862

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 21.12.1988  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fragmin 12 500 IE anti-Xa/ml injektionsvätska, lösning

Fragmin 25 000 IE anti-Xa/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### 12 500 IE anti-Xa/ml

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 12 500 IE dalteparinnatrium.

0,2 ml endosspruta: 0,2 ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 500 IE dalteparinnatrium.

#### 25 000 IE anti-Xa/ml

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 000 IE dalteparinnatrium.

0,2 ml endosspruta: 0,2 ml injektionsvätska, lösning innehåller 5 000 IE dalteparinnatrium.

0,3 ml endosspruta: 0,3 ml injektionsvätska, lösning innehåller 7 500 IE dalteparinnatrium.

0,4 ml endosspruta: 0,4 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 000 IE dalteparinnatrium.

0,5 ml endosspruta: 0,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 12 500 IE dalteparinnatrium.

0,6 ml endosspruta: 0,6 ml injektionsvätska, lösning innehåller 15 000 IE dalteparinnatrium.

0,72 ml endosspruta: 0,72 ml injektionsvätska, lösning innehåller 18 000 IE dalteparinnatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Trombosprofylax vid kirurgi.
- Trombosprofylax till patienter med begränsad rörlighet på grund av akut sjukdom.
- Behandling av symtomatisk venös tromboemboli och långvarig förebyggande behandling av återfall av den hos cancerpatienter.
- Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli.
- Instabil kranskärlsjukdom såsom instabil angina pectoris och icke Q-vågsinfarkt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Trombosprofylax vid kirurgi

Dalteparininjektion ges subkutant (s.c.). Den antikoagulerande effekten behöver vanligtvis inte övervakas. Om effekten övervakas ska prover tas vid toppvärden (3 till 4 timmar efter s.c.-injektion). Vid de rekommenderade doserna är den maximala plasmakoncentrationen vanligtvis 0,1–0,4 IE anti-Xa/ml.

##### *Allmän kirurgi med risk för tromboemboliska komplikationer*

2 500 IE subkutant 1–2 timmar före operation och därefter 2 500 IE subkutant varje morgon tills

patienten är mobiliserad, vanligtvis i minst 5–7 dygn eller längre. Hos överviktiga patienter som väger 90 kg eller mer rekommenderas Fragminprofylax i en dos på 5 000 IE en gång dagligen med ett BMI större än 25 och i en dos på 7 500 IE en gång dagligen med ett BMI större än 35 (se avsnitt 5.1).

### ***Allmän kirurgi med ytterligare riskfaktorer (t.ex. cancer)***

#### Preoperativ start kvällen före

5 000 IE subkutant natten före operationen och 5 000 IE varje natt efter operationen.

#### Preoperativ start på operationsdagen

Alternativt kan 2 500 IE administreras subkutant 1–2 timmar före operationen och 2 500 IE subkutant 8–12 timmar senare men inte tidigare än 4 timmar efter operationens slut. Under de följande dagarna ges 5 000 IE subkutant på morgonen.

Behandlingen fortsätter tills patienten är mobiliserad, vanligtvis i minst 5–7 dygn eller längre.

### ***Ortopedisk kirurgi (t.ex. höftledsplastik)***

Fragmin används i upp till fem veckor efter operationen enligt en av behandlingsregimerna som beskrivs nedan.

#### Preoperativ start - kvällen före operation

5 000 IE subkutant natten före operationen och 5 000 IE subkutant varje natt efter operationen.

#### Preoperativ start - operationsdagen

2 500 IE administreras subkutant inom mindre än 2 timmar före operationen och 2 500 IE subkutant 8–12 timmar senare men inte tidigare än 4 timmar efter operationens slut. Från morgonen efter operationen, 5 000 IE subkutant varje morgon.

#### Postoperativ start

2 500 IE subkutant 4–8 timmar efter operationen, men inte tidigare än 4 timmar efter operationens slut. Från dagen efter operationen, 5 000 IE subkutant varje dag.

### **Trombosprofylax till patienter med begränsad rörlighet**

5 000 IE dalteparin subkutant en gång dagligen, i allmänhet under minst 12–14 dagar. Den antikoagulerande effekten behöver vanligtvis inte övervakas.

### **Behandling av symtomatisk venös tromboemboli hos cancerpatienter och långvarig förebyggande behandling av återfall av den**

#### ***1:a månaden***

200 IE/kg subkutant en gång dagligen under de första 30 behandlingsdagarna. Den maximala dagliga dosen är 18 000 IE.

#### ***Månad 2–6***

Cirka 150 IE/kg subkutant en gång dagligen med endossprutor enligt tabell 1.

**Tabell 1. Dos under behandlingsmånaderna 2–6.**

<b>Vikt (kg)</b>	<b>Dalteparindos (IE)</b>
≤ 56	7 500
57–68	10 000
69–82	12 500
83–98	15 000
≥ 99	18 000



## ***Dosreduktion vid kemoterapi-inducerad trombocytopeni***

### Trombocytopeni

Om trombocytantalet vid kemoterapi-inducerad trombocytopeni är mindre än  $50 \times 10^9/l$ , ska dalteparin avbrytas tills trombocytantalet igen är större än  $50 \times 10^9/l$ .

Om trombocytantalet är mellan  $50 \times 10^9/l$  och  $100 \times 10^9/l$ , bör dalteparindosen minskas med 17–33 % av initial dos beroende på patientens vikt (tabell 2). När trombocytantalet åter är  $\geq 100 \times 10^9/l$  ges dalteparin åter som en full dos.

**Tabell 2. Dalteparindosreduktion vid trombocytopeni ( $50 \times 10^9$ – $100 \times 10^9/l$ )**

Vikt (kg)	Dalteparindos (IE) enligt behandlingsregim	Reducerad dalteparindos (IE)	Dos reducerad i medeltal (%)
$\leq 56$	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
$\geq 99$	18 000	15 000	17

### Nedsatt njurfunktion

Om patienten har kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) bör dalteparindosen justeras så att anti-Xa-koncentrationen upprätthålls på den terapeutiska nivån 1 IE/ml (intervall 0,5–1,5 IE/ml) mätt 4–6 timmar efter dalteparininjektionen. Om anti-Xa-nivån är under eller över den terapeutiska intervallen, bör dalteparindosen ökas eller minskas i enlighet med detta med en preparatstyrka, och anti-Xa-nivån bör mätas igen efter 3–4 nya doser. Dosen ska justeras tills terapeutisk anti-Xa nivå uppnås.

## **Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli**

Dalteparininjektionen administreras subkutant (s.c.) antingen en eller två gånger om dagen. Samtidig behandling med vitamin K-antagonister kan påbörjas omedelbart under Fragmin-behandling. Kombinationsbehandlingen fortsätter på behandlingsenheten tills de använda metoderna har visat att nivåerna av protrombinkomplexfaktorer (F II, VII, IX och X) har sjunkit till terapeutisk nivå av vitamin K-antagonister. Fragminbehandling ges vanligtvis i minst 5 dagar.

### ***Subkutan injektion***

Den rekommenderade dosen är 200 IE/kg en gång dagligen. Den antikoagulerande effekten behöver vanligtvis inte övervakas.

**Tabell 3. Dos vid behandling av akut djup ventrombos eller lungemboli**

Vikt (kg)	Dos	Endosspruta 25 000 IE/ml
46–56	10 000 IE	0,4 ml
57–68	12 500 IE	0,5 ml
69–82	15 000 IE	0,6 ml
83–	18 000 IE	0,72 ml
> 90 se mer information nedan		

Fragmin förfyllda sprutor finns tillgängliga i en sprutstorlek som är lämplig för patientvikt upp till 90 kg. För patienter som väger mer än 90 kg bör en kombination av förfyllda sprutor användas anpassat till den totala dos som behövs.

Vid behandling av venös trombos och lungemboli finns det begränsad erfarenhet av

warfarinöverbrygning med doser på 200 IE/kg för överviktiga patienter med normal njurfunktion upp till en vikt på 190 kg. Studiedata för patienter som väger mer än 190 kg saknas (se avsnitt 5.1).

#### *Ökad risk för blödning*

Patienter med ökad risk för blödning kan ges 100 IE/kg var 12:e timme.

Övervakning av patienten är vanligtvis inte nödvändig, men övervakning bör övervägas i vissa speciella populationer (se avsnitt 4.4). Maximala plasmakoncentrationer uppnås 3–4 timmar efter subkutan injektion, då prover bör tas. Den rekommenderade maximala plasmakoncentrationen är 0,5–1,0 IE/ml.

### **Instabil kranskärlsjukdom såsom instabil angina pectoris och icke Q-vågsinfarkt**

120 IE/kg administreras subkutant två gånger dagligen. Den maximala dosen är 10 000 IE/12 timmar. Samtidig behandling med låga doser acetylsalicylsyra rekommenderas såvida det inte är specifikt kontraindicerat hos patienten. I kliniska prövningar varierade dosen från 75–325 mg/dag enligt lokala behandlingsregimer.

Behandlingen fortsätter tills patienten är kliniskt stabil. Vanligtvis i minst 6 dagar eller längre om läkaren anser det gynnsamt.

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter tills det invasiva förfarandet (PCI eller CABG), vilket kan schemaläggas som brådskande, tidigt eller konservativt, beroende på patientens tillstånd. Behandlingstiden bör inte överstiga 45 dagar.

#### ***Dosen bestäms av kön och vikt enligt följande:***

Kvinnor < 80 kg och män < 70 kg: 5 000 IE subkutant var 12:e timme

Kvinnor ≥ 80 kg och män ≥ 70 kg: 7 500 IE subkutant var 12:e timme

Den antikoagulerande effekten behöver vanligtvis inte övervakas, men bör övervägas för vissa speciella populationer (se nästa avsnitt och avsnitt 4.4). Maximala plasmakoncentrationer uppnås 3–4 timmar efter subkutan injektion, då prover bör tas. Den rekommenderade maximala plasmakoncentrationen är 0,5–1,0 IE anti-Xa/ml.

### **Särskilda grupper**

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för dalteparinnatrium för barn har inte fastställts. Baserat på tillgänglig information som beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 kan ingen doseringsrekommendation ges.

#### Övervakning av anti-Xa-nivåer hos barn

Mätning av maximala anti-Xa-nivåer cirka 4 timmar efter dosering bör övervägas för vissa särskilda populationer som får Fragmin, t.ex. barn. Vid terapeutisk behandling med Fragmin en gång dagligen är den rekommenderade maximala plasmakoncentrationen av anti-Xa generellt mellan 0,5 och 1,0 IE anti-Xa/ml mätt 4 timmar efter dosering. Om den fysiologiska funktionen hos njurarna är låg och varierande, som hos nyfödda, bör noggrann övervakning av anti-Xa-nivåer säkerställas. Vid profylaxbehandling bör anti-Xa-nivåer normalt ligga mellan 0,2 och 0,4 IE/ml.

Liksom för andra antitrombotiska medel finns det risk för systemisk blödning med Fragmin. Försiktighet bör iaktas vid användning av Fragmin i höga doser till nyopererade patienter. Efter påbörjad behandling bör patienterna övervakas noggrant med avseende på blödningsskomplikationer, såsom regelbundna läkarundersökningar, noggrann övervakning av operationsdränage och regelbundna hemoglobin- och anti-Xa-mätningar.

#### Äldre

Se avsnitt 4.4

### Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.4

### Nedsatt njurfunktion

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

I kliniska prövningar har trombotisk profylaktisk behandling med Fragmin i doser upp till 5 000 IE en gång dagligen i upp till 10 dagar hos kritiskt sjuka patienter med gravt nedsatt njurfunktion tolererats väl. Vid användning av behandlingsdoser (10 000 IE eller högre) samt då behandlingstiden överstiger 3 dagar, bör anti-Xa nivåerna kontrolleras (se avsnitt 5.1).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet för den aktiva substansen eller för något av hjälpämnena listade i avsnitt 6.1 eller för andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin, t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II).

Akut gastroduodenalt ulcus eller hjärnblödning eller annan aktiv blödning.

Svår koagulationsrubbing.

Akut eller subakut septisk endokardit.

Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra.

Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärslsjukdom).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet bör iaktas hos patienter med trombocytopeni, trombocytfunktions-störningar, grav lever- eller njurinsufficiens, okontrollerad hypertension eller hypertensiv eller diabetisk retinopati.

Försiktighet bör också iaktas vid högdosbehandling med dalteparin (krävs för behandling av t.ex. akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärslsjukdom) av nyopererade patienter och andra tillstånd med misstanke på ökad blödningsrisk.

Om en patient genomgår epidural- eller spinal anestesi eller spinalpunktion finns risk för utvecklandet av epidural- eller spinalhematom, vilket kan resultera i långvarig eller permanent förlamning.

Kvarliggande epiduralkatetrar och samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas (såsom NSAID, trombocytaggregationshämmare och andra antikoagulantia) ökar risken för sådana händelser. Traumatiska eller upprepande epidural- eller spinalpunkteringar verkar också öka risken. Patienten ska noggrant övervakas för tecken och symtom på försämrat neurologiskt status när den får antikoaguleringsbehandling under epidural eller spinalbedövning.

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

Om läkaren, efter klinisk bedömning, beslutar att antikoagulantibehandling krävs i samband med epidural- eller spinalanestesi, måste extrem vaksamhet iaktas och patienten måste övervakas frekvent för att upptäcka eventuella tecken och symtom på neurologisk försämring. Dessa inkluderar ryggont, sensoriska eller motoriska brister (domningar och svaghet i nedre extremiteterna) och dysfunktion av tarm eller urinblåsa. Sjukskötare bör utbildas för att upptäcka sådana tecken och symtom. Patienterna bör instrueras att omedelbart underrätta sjukskötare eller läkare om de upplever något av dessa

symtom.

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

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

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

Trombocyter bör räknas innan dalteparinbehandling påbörjas och övervakas regelbundet under behandlingen.

Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av dalteparin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin till en patient med snabbt utvecklande och svår trombocytopeni (< 100 x 10<sup>9</sup>/l) bekräftad med *in vitro*-metod på blodplättsantikroppar. Särskild försiktighet bör också iaktas när resultatet av dessa *in vitro*-tester är okänt.

Monitorering av den antikoagulant effekt av dalteparin är vanligtvis inte nödvändig men ska övervägas för speciella patientgrupper såsom barn, patienter med njursvikt, patienter som är allvarligt underviktiga eller sjukligt överviktiga, patienter som väger mer än 90 kg, gravida kvinnor eller patienter med ökad risk för blödning eller retrombos.

Heparin kan hämma adrenal sekretion av aldosteron vilket leder till hyperkalemi, särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njurinsufficiens, tidigare metabolisk acidosis, förhöjt plasmakalium eller som tar kaliumsparande läkemedel. Risken för hyperkalemi tycks öka med behandlingstidens längd men är vanligtvis reversibel. Plasmakaliumvärden bör mätas hos riskpatienter innan behandling med heparin startas och kontrolleras regelbundet därefter särskilt om behandlingen är längre än ca 7 dagar.

Dalteparin förlänger endast måttligt koagulerings tiden, mätt till exempel genom aktiverad partiell tromboplastintid (APTT). Dosökning som syftar till att förlänga den aktiverade partiella tromboplastintiden (APTT) kan resultera i överdos och blödning. För laboratoriemässig övervakning av effekt rekommenderas funktionella anti-Xa metoder.

Vid kronisk hemodialys behöver dosen av dalteparin vanligtvis bara ändras några gånger, så anti-Xa-nivån behöver bara kontrolleras några gånger. Vid akut hemodialys kan patientens tillstånd vara mer instabilt och anti-Xa-nivåer bör övervakas oftare.

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

Fragmin får inte administreras intramuskulärt. På grund av risken för hematoma bör intramuskulär injektion av andra läkemedel undvikas när dygnsdosen av Fragmin överstiger 5 000 IE.

Om en patient med instabil kranskärslsjukdom, såsom instabil angina pectoris och icke Q-vågsinfarkt, drabbas av hjärtinfarkt, kan trombolytisk behandling vara lämplig. Detta medför inte att Fragmin-behandlingen måste avbrytas men ökar risken för blödning.

#### *Pediatrisk population*

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

### *Äldre*

Äldre patienter, särskilt de 80 år och äldre, kan löpa ökad risk för blödningskomplikationer vid terapeutiska doser. Noggrann klinisk övervakning rekommenderas.

### *Allergiska reaktioner*

Nålskyddet på Fragmin förfyllda sprutor kan innehålla latex (naturgummi), vilket kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga mot latex (naturgummi).

## **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig medicinering som påverkar hemostas (t.ex. trombocyttaggregationshämmare, NSAID, glykoprotein IIb/IIIa-receptorantagonister, vitamin K-antagonister, trombolitika och dextran) kan förstärka den antikoagulerande effekten av dalteparin.

Särskild försiktighet bör iakttas när dalteparin administreras samtidigt med NSAID eller höga doser acetylsalicylsyra till patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom smärtstillande doser av NSAID och acetylsalicylsyra reducerar produktionen av vasodilaterande prostaglandiner och därmed det renala blodflödet och den renala utsöndringen.

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

Eftersom heparin har visats interagera med intravenöst nitroglycerin, höga doser penicillin, sulfapyrazon, probenecid, etakrynsyra, cytostatika, kinidin, antihistaminer, digitalis, tetracykliner och tobaksrökning och askorbinsyra, kan interaktion med dalteparin inte uteslutas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Dalteparin passerar inte placentan. En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 1 000 exponerade utfall) visar inte på missbildningar eller fetoneonatal toxicitet. Fragmin kan användas under graviditet om kliniskt motiverat.

Det finns fler än 2 000 publicerade fall (främst fallserier och öppna studier) om administrering av dalteparin under graviditet. Jämfört med ofraktionerat heparin, rapporterades en lägre blödningstendens och minskad risk för osteoporotiska frakturer. Den största prospektiva öppna studien ("Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity", EThIG) inkluderade 810 gravida kvinnor och undersökte graviditetsspecifik riskklassificering (låg, hög, mycket hög risk för venös tromboembolism) och riskbaserad dosering. Dagliga doser av dalteparin varierade från 50 till 150 IE/kg (i enstaka fall upp till max 200 IE/kg). Dock finns det endast ett begränsat antal randomiserade och kontrollerade studier om användning av lågmolekylärt heparin under graviditet.

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

Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med höga doser antikoagulantia (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med en ökad risk för blödning (t.ex. kvinnor strax före, under eller strax efter förlossningen) (se avsnitt 4.4). Hos gravida kvinnor har halveringstider för anti-Xa på 4–5 timmar uppmätts under den sista trimestern.

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

### *Amning*

Små mängder av dalteparinnatrium passerar över i bröstmjölks. Studier (15 kvinnor, tredje till femte amningsdagen, 2–3 timmar efter subkutan administrering av dalteparin) har visat att anti-Xa-halten i bröstmjölks är 2–8 % av plasma-anti-Xa. Antikoagulerande effekt på barnet är osannolik.

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

#### *Fertilitet*

Baserat på befintliga kliniska data finns det inget som tyder på att dalteparinnatrium påverkar fertiliteten. Ingen effekt på fertilitet, parning eller peri- och postnatal utveckling noterades när dalteparinnatrium testades på djur.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar förekommer hos cirka 3 % av patienterna som behandlas med profylax.

De biverkningar som rapporterats för dalteparinnatrium, är listade nedan efter klassificering av organsystem och frekvens: vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

**Tabell 4. Möjliga biverkningar i samband med behandling med dalteparinnatrium**

<i>Organsystem</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar</i>
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Mild trombocytopeni (typ I), som vanligen är reversibel under behandlingen.
	Ingen känd frekvens*	Immunologiskt medierad heparin-inducerad trombocytopeni (typ II), med eller utan tillhörande trombotiska komplikationer.
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens*	Anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens*	Intrakraniell blödning, i något fall fatal.
Blodkärl	Vanliga	Blödning
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens*	Retroperitoneala blödningar, i något fall fatal.
Lever och gallvägar	Vanliga	Övergående transaminasstegring
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Nekros, övergående alopeci
	Ingen känd frekvens*	Utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Subkutant hematoma vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
Skador och förgiftningar	Ingen känd frekvens*	Epiduralt eller spinalt hematoma

\*frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data

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

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

En risk för osteoporos har observerats i samband med långvarig behandling med heparin. Även om

detta inte har observerats vid behandling med dalteparin kan risken inte helt uteslutas.

#### *Pediatrisk population*

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

### **4.9 Överdoser**

Den antikoagulerande effekten inducerad av dalteparinnatrium kan inhiberas av protamin. Ett milligram protamin blockerar anti-Xa-effekten av en 100 IE dos dalteparinnatrium, men anti-Xa-aktiviteten minskas med endast 25–50 %. Protamin har i sig själv en inhiberande effekt på den primära hemostasen och ska bara användas i nödlägen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska läkemedel, dalteparin, ATC-kod: B01AB04

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Dalteparinnatrium är ett depolymeriserat heparin med låg molekylvikt med en medelmolekylvikt på 6 000 dalton (intervall 5 600 till 6 400 dalton) som erhålls från heparin från svintarm genom nedbrytning med salpetersyra och kromatografisk rening. De flesta av komponenterna har en 2-O-sulfo-alfa-L-idopyranosuronsyrastruktur vid den icke-reducerande änden av kedjan och en 6-O-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitolstruktur vid den reducerande änden av kedjan. Graden av sulfatering är 2 till 2,5 disackaridenheter.

Produktens styrka uttrycks i International Anti-Xa Units (IU, IE) enligt den första internationella standarden för lågmolekylärt heparin.

Den antitrombotiska effekten av dalteparinnatrium beror på dess förmåga att förstärka den hämmande effekten av antitrombin (AT III) på faktor X (faktor Xa) och trombinhämmning. Dalteparinnatrium potentierar hämningen av faktor Xa relativt sett starkare än förlänger plasmakoagulationstiden (APTT). Dalteparinnatrium har en lägre effekt på trombocytfunktion och vidhäftning än heparin, så det har liten effekt på primär hemostas. Ändå antas vissa av de antitrombotiska effekterna av dalteparinnatrium bero på dess effekt på kärlväggen eller fibrinolytiska systemet.

En retrospektiv studie analyserade 135 patienter som genomgick viktminskningskirurgi, vilka fick Fragmin för trombotisk profylax i en dos av 7 500 IE dagligen. Patienterna vägde 148,8 kg ( $\pm$  SD 31,2 kg) och hade ett BMI  $\geq$  40 (eller  $\geq$  35 plus någon annan allvarlig sjukdom). Anti-Xa-nivåerna var på målnivån (0,2–0,5 IE/ml) hos 81 patienter (60 %), under 0,2 IE/ml hos 48 patienter (30 %) och över 0,5 IE/ml hos 13 patienter (10 %). Det fanns ett signifikant inverst förhållande mellan anti-Xa-nivåer och kroppsvikt. Tre blödningshändelser noterades.

I en prospektiv studie fick 37 överviktiga patienter med venös tromboembolism och normal njurfunktion Fragmin en dos på 200 IE/kg (baserat på verklig kroppsvikt). Under behandlingen mättes dalvärdet för anti-Xa på dag 3 och 5 under behandlingen samt toppvärdet för anti-Xa på dag 3. Den tyngsta patienten vägde 190 kg (BMI 58). Patienterna delades in i tre viktclasser: 1) inom 20 % av idealvikten, 2) 20–40 % över idealvikt och 3) mer än 40 % över idealvikten. Ingen relevant skillnad i anti-Xa nivåer mellan de olika grupperna observerades vid någon mätning. Inga tromboemboliska händelser eller blödningar drabbade någon patient under studien.

I en prospektiv multicenter kohortstudie (DIRECT) behandlades 138 kritiskt sjuka patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $18,9 \pm 6,5$  ml/min) med Fragmin som profylax mot venös tromboembolism (5 000 IE en gång per dag). Medianen för behandlingens längd var 7 dagar. Dalvärdet för anti-Xa mättes 2 gånger per vecka, 20 timmar efter föregående subkutana injektion. De maximala anti-Xa-koncentrationerna som mättes under studien överensstämde med profylaktiska anti-Xa-koncentrationer (0,20–0,40 IE/ml) hos andra hospitaliserade medicin- och kirurgiska patienter.

#### Pediatrisk population

Det finns begränsad information om säkerhet och effekt vid användning av dalteparin till pediatrika patienter. Om Fragmin ska användas på barn ska anti-Xa nivån mätas.

Den största prospektiva studien undersökte effekten, säkerheten och sambandet mellan dos och dalteparins anti-Xa-aktivitet i plasma vid profylax och behandling av arteriell och venös trombos hos 48 pediatrika patienter (Nohe et al, 1999).

**Tabell 5. Nohe et al (1999) Studiedemografi och studie design**

Studie-design	Patienter	Diagnos	Indikation, Fragmin-dos, anti-Xa-mål, duration		
			Profylax	Primär terapi:	Sekundär terapi:
Enkelcenter, öppen studie (n = 48)	<u>Ålder:</u> 31 veckor prematur till 18 år	Arteriell eller venös trombos, pulmonell veno-ocklusiv sjukdom (PVOD), idiopatisk pulmonell hypertoni (PPH)	(n = 10)	(n = 25)	(n = 13)
	<u>Kön:</u> 32 män och 16 kvinnor		95 ± 52 anti-Xa IE/kg s.c. dagligen	129 ± 43 anti-Xa IE/kg s.c. dagligen	129 ± 43 anti-Xa IE/kg s.c. dagligen
			0,2–0,4 IE/ml	0,4–1,0 IE/ml	0,4–1,0 IE/ml
			3–6 månader	3–6 månader	3–6 månader

I denna studie inträffade ingen tromboembolisk händelse hos de 10 patienter som fick dalteparin som trombosprofylax. Hos de 23 patienter som fick dalteparin som primär antitrombotisk behandling för arteriell eller venös trombos sågs fullständig rekanalisering hos 7 patienter (30 %), partiell rekanalisering hos 7 patienter (30 %) och ingen rekanalisering hos 9 patienter (40 %). Hos de 8 patienter som fick dalteparin som sekundär antitrombotisk behandling efter framgångsrik trombolys, upprätthölls den fullständiga eller partiella rekanaliseringen. Ingen rekanalisering observerades hos 5 patienter som behandlades med dalteparin som sekundär behandling efter misslyckad trombolys. Mindre blödningar, rapporterade hos 2/48 barn (4 %), avstannade efter dossänkning. Patienternas trombocyttal låg i intervallet  $37 \times 10^9$ – $574 \times 10^9$ /l. Författarna kopplade trombocyttal som understeg det normala ( $150 \times 10^9$ /l) till immunhämmande behandling. En sänkning av trombocyttal  $\geq 50$  % av det initiala värdet, ett tecken på heparininducerad trombocytopeni typ 2 (HIT2), observerades inte hos någon patient. För både profylax- och behandlingsgrupperna var dalteparindoserna (anti-Xa IE/kg) som krävdes för att uppnå målet för anti-Xa-aktivitet (IE/ml) omvänt proportionella till åldern ( $r^2 = 0,64$ ,  $p = 0,017$ ,  $r^2 = 0,13$ ,  $p = 0,013$ ). Förutsägbarheten hos antikoagulationseffekten vid viktjusterade doser förefaller minska hos barn jämfört med vuxna, troligen på grund av ändrad plasmabindning (se avsnitt 5.2).



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös injektion är halveringstiden för dalteparinnatrium 2 timmar och efter subkutan injektion 3 till 4 timmar. Biotillgängligheten för en subkutan administrerad dos är cirka 90 % och substansens farmakokinetik är inte signifikant dosberoende. Halveringstiden är längre hos uremiska patienter. Dalteparinnatrium elimineras huvudsakligen renalt.

### Pediatrisk population

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten för dalteparinnatrium är väsentligt lägre än för heparin. Den enda signifikanta reaktion, som konsekvent återkom under toxicitetsstudierna efter administrering av höga dosnivåer, var lokal blödning vid injektionsstället. Effekten var dosberoende både avseende incidens och grad. Blödning på injektionsstället var dock inte kumulativ. Den lokala blödningsreaktionen korrelerade med dosrelaterade förändringar i antikoagulerande effekt, mätta som APTT och anti-Xa aktivitet.

Det visades att dalteparinnatrium inte har större osteopen effekt än heparin, då denna effekt var jämförbar vid ekvivalenta doser.

Dalteparinnatrium visade sig inte vara organtoxiskt oavsett administreringsätt, dos och behandlingstid. Det var inte heller mutagen, embryotoxiskt eller teratogen och påverkade inte fertiliteten eller peri- och postnatal utveckling.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

12 500 IE anti-Xa/ml – 0,2 ml endosspruta

Natriumklorid 0–1,5 mg

Vatten för injektionsvätskor ad 0,2 ml.

25 000 IE anti-Xa/ml

0,2 ml endosspruta: Vatten för injektionsvätskor ad 0,2 ml.

0,3 ml endosspruta: Vatten för injektionsvätskor ad 0,3 ml.

0,4 ml endosspruta: Vatten för injektionsvätskor ad 0,4 ml.

0,5 ml endosspruta: Vatten för injektionsvätskor ad 0,5 ml.

0,6 ml endosspruta: Vatten för injektionsvätskor ad 0,6 ml.

0,72 ml endosspruta: Vatten för injektionsvätskor ad 0,72 ml.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Ljus eller förvaring under 0 °C påverkar inte produktens kvalitet.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

12 500 IE anti-Xa/ml

5 x 0,2 ml, 10 x 0,2 ml, 25 x 0,2 ml.

25 000 IE anti-Xa/ml

5 x 0,2 ml, 10 x 0,2 ml, 25 x 0,2 ml, 10 x 0,3 ml, 5 x 0,4 ml, 5 x 0,5 ml, 5 x 0,6 ml och 5 x 0,72 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsvätskan tillhandahålls i en förfylld endosspruta (glas typ I) med ett nålskydd (gummi), en kolvpropp (klorbutylgummi), en sprutkolv (polypropylen eller polystyren). Sprutan kan vara utrustad med ett Needle Trap stickskydd som en säkerhetsfunktion.

Endossprutorna är förpackade i en PVC/folieblister och en ytterkartong av kartong. Nålskyddet kan innehålla latex (se avsnitt 4.4).

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädning: Fragmin injektionsvätska, lösning kan blandas med isoton natriumkloridlösning för infusion (9 mg/ml) eller isoton glukoslösning för infusion (50 mg/ml) i en glasflaska eller plastpåse.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 48 timmar vid 20–22 °C. Den spädda lösningen ska användas omedelbart av mikrobiologiska skäl. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning på användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kompatibiliteten mellan Fragmin och andra produkter har inte studerats.

Fragmin injiceras primärt i den subkutana vävnaden i buken antero- eller posterolateralt eller i skinkorna. Injektionsnålen förs in i en 45–90 graders vinkel så djupt som möjligt i det tjocka hudvecket som erhålls genom att klämma ihop huden mellan tummen och pekfingeret. Hudvecket ska hållas på plats under hela injektionen.

### Needle Trap (vissa endossprutor kan ha) - Beskrivning och bruksanvisning

#### Beskrivning:

Needle Trap är ett hjälpmedel för att förhindra oavsiktliga nålstick när du använder Fragmin förfyllda sprutor.

Needle Trap består av en nålhållare av plast fäst på en etikett på sprutan.

#### Bruksanvisning:

Ta tag i nålhållaren i plast och vik bort den från nålskyddet.



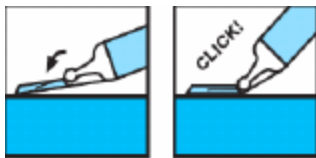
Ta bort nålskyddet från sprutan.



Ge injektionen.



Efter injektionen, aktivera Needle Trap genom att trycka in nålen i nålhållaren mot en hård, plan yta och vända sprutan uppåt. Fortsätt att trycka på nålen tills vinkeln mellan sprutan och ytan är mer än 45 grader och nålen är festsatt i hållaren, vilket gör sprutan oanvändbar.



Lägg sprutan i lämplig avfallsbehållare.



## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12 500 IE anti-Xa/ml: 9861  
25 000 IE anti-Xa/ml: 9862

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.1988  
Datum för den senaste förnyelsen: 1.6.2010

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.12.2021