VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fragmin 2 500 IU anti-Xa/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä sisältää 2 500 IU daltepariininatriumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
4 ml:n injektiopullo sisältää 24,2 mg natriumia per injektiopullo.

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 tromboembolian hoito ja sen uusiutumisen pitkäaikainen estohoito syöpäpotilailla.
- Akuutin syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito.
- Antikoagulaatio hemodialyysin ja hemofiltraation yhteydessä.
- Epästabiili sepelvaltimotauti, kuten epästabiili angina pectoris ja non-Q-sydäninfarkti.

Pediatriset potilaat
Oireisen laskimon tromboembolian hoito 1 kuukauden ikäisillä ja vanhemmilla pediatrisilla potilailla.

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 tromboembolian 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.

Paino (kg)	Daltepariiniannos (IU)
≤ 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 50×10^9/l, daltepariinin

anto on keskeytettävä, kunnes verihiutalemäärä on jälleen yli 50 × 10^9/l.
Jos verihiutalemäärä on 50 × 10^9–100 × 10^9/l, daltepariiniannosta on pienennettävä 17–33 % aloitusannoksesta potilaan painon mukaan (taulukko 2). Kun verihiutalemäärä on jälleen ≥ 100 × 10^9/l, daltepariinia annetaan jälleen täytenä annoksena.

Taulukko 2. Daltepariiniannoksen pienentäminen trombosytopeniassa (50 × 10^9–100 × 10^9/l)

Paino (kg)	Hoito-ohjelman mukainen daltepariiniannos (IU)	Pienennetty daltepariiniannos (IU)	Annosta pienennetty keskimäärin (%)
≤ 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 laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Daltepariini-injektio annetaan ihon alle (s.c.) joko kerran tai kaksi kertaa päivässä. Samanaikainen K-vitamiiniantagonistihoito 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.

Jatkuva laskimoinfuusio tai ihonalainen injektio
Ihonalainen injektio
Suositusannos on 200 IU/kg kerran vuorokaudessa. Antikoagulanttivaikutusta ei tarvitse yleensä seurata.

Taulukko 3. Annos akuutin syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian hoidossa

Paino (kg)	Annos	Kerta-annosruisku 25 000 IU/ml
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– > 90 ks. lisätiedot alla	18 000 IU	0,72 ml

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 seurantaa 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.

Jatkuva laskimoinfuusio: Suositusannos on 100 IU/kg/12 tuntia.

Antikoagulaatio hemodialyysin ja hemofiltraation yhteydessä

Dalteparíini annetaan dialyysilaitteen valtimopuolelle tai laskimoon (i.v.).

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla ei ole tunnettua verenvuotovaaraa

Näiden potilaiden Fragmin-annosta tarvitsee yleensä säätää vain muutaman kerran ja siten säännöllistä anti-Xa-pitoisuuden seurantaa ei yleensä tarvita. Suositeltuja annoksia käytettäessä pitoisuus plasmassa dialyysin aikana on tavallisesti 0,5–1,0 IU/ml.

Enintään neljän tunnin hemodialyysi ja hemofiltraatio
Toimenpiteen alussa voidaan antaa yksi bolusinjektio joko laskimoon tai kehonulkoisen laitteen valtimopuolelle. Suositeltu aloitusannos on 5 000 IU. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa pienempi aloitusannos, jos se on kliinisesti aiheellista.

Yhtenä bolusannoksena annettavaa 5 000 IU:n aloitusannosta voidaan muuttaa hoitokerrasta seuraavaan edellisen dialyysin hoitotuloksen perusteella; annosta voidaan suurentaa tai pienentää 500 IU tai 1 000 IU kerrallaan, kunnes saadaan tyydyttävä hoitotulos (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa bolusinjektiona 30–40 IU/kg laskimoon, minkä jälkeen voidaan antaa infuusiona 10–15 IU/kg/h laskimoon.

Yli neljän tunnin hemodialyysi ja hemofiltraatio
Bolusinjektiona 30–40 IU/kg laskimoon, minkä jälkeen infuusiona 10–15 IU/kg/h laskimoon.

Potilaat, joilla on akuutti munuaisten vajaatoiminta tai suuri verenvuotovaara

Bolusinjektiona 5–10 IU/kg laskimoon, minkä jälkeen infuusiona 4–5 IU/kg/h laskimoon. Näiden potilaiden tila voi olla epästabiilimpi, joten anti-Xa-pitoisuutta voi olla tarpeen seurata. Terapeuttinen leveys akuutin hemodialyysin aikana on kapeampi kuin kroonisen hemodialyysin aikana, joten anti-Xa-pitoisuutta on seurattava tarkkaan. Suositeltava plasman anti-Xa-pitoisuus on 0,2–0,4 IU/ml.

Epästabiili sepelvaltimotauti, 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 asetyylisalisyylihappohoitoa 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
Oireisen laskimon tromboembolian hoito 1 kuukauden ikäisillä ja vanhemmilla pediatrisilla potilailla.

Nuorimmalle ikäkohortille suositellaan annostustarkkuuden varmistamiseksi pitoisuutta 2 500 IU/ml. Jos valmistetta on tarpeen laimentaa, terveydenhuollon ammattilaisen on tehtävä laimentaminen (ks. kohta 6.6).

Oireisen laskimon tromboembolian hoito pediatrisilla potilailla
Pediatrisille potilaille iän mukaan suositeltu aloitusannos esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 4. Aloitusannokset pediatristen potilaiden oireisen laskimon tromboembolian hoitoon

Ikäryhmä	Aloitusannos
1 kuukaudesta alle 2 vuoteen	150 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa
2 vuodesta alle 8 vuoteen	125 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa
8 vuodesta alle 18 vuoteen	100 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa

Injektionesteen lopullisen tilavuuden pitää olla 0,15–1,0 ml; jos se on tämän alueen alle/yli, antoa varten pitää valmistaa (vastaavasti) laimeampi/väkevämpi liuos.

Fragmin on yhteensopiva lasipulloissa ja muovipakkauksissa olevan natriumkloridi-infuusioliuoksen (9 mg/ml) ja glukoosi-infuusioliuoksen (50 mg/ml) kanssa (ks. kohta 6.6).

Anti-Xa-pitoisuuden seuranta lapsilla

Anti-Xa-pitoisuus pitää mitata Fragmin-hoidon aloittamisen jälkeen hoidon alkuvaiheessa ensimmäisen, toisen tai kolmannen annoksen jälkeen. Näytteet anti-Xa-pitoisuuden määrittämiseksi otetaan 4 tuntia valmisteen annon jälkeen.

Annosta pitää lisätä 25 IU/kg kerrallaan, jotta anti-Xa-tavoitepitoisuudeksi saadaan 0,5–1 IU/ml, ja anti-Xa-pitoisuus on mitattava jokaisen annosmuutoksen jälkeen. Yksilöllisen ylläpitoannoksen pitää perustua siihen annokseen, jolla saavutetaan anti-Xa-tavoitepitoisuus 4 tuntia annoksen jälkeen otetussa näytteessä.

Anti-Xa-pitoisuuden seurantaa pitää jatkaa, kunnes tarkoituksenmukainen ylläpitoannos on saavutettu. Seurantaa on jatkettava säännöllisin väliajoin anti-Xa-pitoisuuden tavoitetason säilyttämiseksi.

Nuorimmille lapsille suositellaan anti-Xa-pitoisuuden seurannan aloittamista ensimmäisen annoksen jälkeen ja tiheämpää seurantaa voidaan tarvita tämän jälkeen annosten säätämisen apuna, kunnes anti-Xa-tavoitepitoisuus saavutetaan (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Jos munuaisten fysiologinen toiminta on vähäistä ja vaihtelevaa, kuten vastasyntyneillä, anti-Xa-pitoisuuksien tarkka seuranta on varmistettava.

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.

Daltepariininatriumin turvallisuutta ja tehoa laskimon tromboembolian profylaksiassa lapsille ei ole varmistettu. Laskimon tromboembolian profylaksiaan ei voida antaa annossuosituksia sen saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1.

Iäkkäät
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 sairailla 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).

Antotapa
Daltepariiini annetaan injektiona ihon alle kaikissa käyttöaiheissa, lukuun ottamatta käyttöaihetta verihyytymän muodostumisen esto kehonulkoisessa laitteessa hemodialyysin ja hemofiltraation aikana, jolloin se annetaan joko laskimoon tai dialyysilaitteen valtimopuolelle.

Pediatriset potilaat
Fragmin annetaan ihon alle, mieluiten vatsan ihonalaiskudokseen anterolateraalisesti tai posterolateraalisesti tai reiden ulkosivuun 45°–90° kulmassa.
Tarkat ohjeet Fragmin-valmisteen antoon ovat pakkausselosteen kohdassa 3.

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 hyytymishäiriöt.

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 epästabiilin sepelvaltimotaudin hoidossa).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden, kuten trombolyyttisten valmisteiden, muiden antikoagulanttien, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden eli NSAIDien, verihiutaleiden estäjien tai dekstraanin, samanaikainen käyttö voi voimistaa dalteparriinin antikoagulanttivaikutusta, joten sitä ei suositella. Antikoagulanttihoidon vaihtamista koskevissa erityisolosuhteissa on noudatettava asianmukaista varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

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 kestokatetrit ja hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden (kuten 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 spinaalikatetrin asettamista tai poistamista tulee lykätä 10–12 tuntia tromboosiprofylaktisten dalteparriiniannosten jälkeen, kun taas suurempia dalteparriinin 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. Sairaanhoitajat 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 dalteparriinihoidon aloittamista ja määrää on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

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

Dalteparriinin antikoagulanttivaikutusta ei yleensä tarvitse seurata, mutta seurantaa 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.

Dalteparriini 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.

Akuutin hemodialyysin yhteydessä potilaan tila voi olla epästabiilimpi ja anti-Xa-pitoisuutta on seurattava (ks. kohta 4.2 *Potilaat, joilla on akuutti munuaisten vajaatoiminta tai suuri verenvuotovaara*).

Eri pienimolekyylisten hepariinien, fraktioimattoman hepariinin ja synteettisten polysakkaridien biologista aktiviteettia 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 injektioiden antamista on vältettävä, jos dalteparriinin 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 dalteparriinihoidon keskeyttämistä, mutta se saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

Pediatriset potilaat
Anti-Xa-pitoisuuksia on seurattava hoitoa aloitettaessa ja jokaisen annosmuutoksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Tietoja ei ole koskien lapsia, joilla on aivolaskimo- ja sinustromboosi ja keskushermostoinfektio. Verenvuotoriski on arvioitava huolellisesti ennen dalteparriinihoitoa ja sen aikana.

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

<u>Apuaineet</u>

Natrium
Fragmin 2 500 IU anti-Xa/ml (4 ml:n injektiopullo) sisältää 24,2 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,21 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste saatetaan laimentaa natriumia sisältävillä liuoksilla (ks. kohta 4.2 ja kohta 6.6).

Tämä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dalteparin vaikutusta voimistavat lääkkeet
Samanaikainen hemostaasiin vaikuttava lääkitys (esim. verihiutaleiden aggregaation estäjät, muut antikoagulantit, asetyylisalisyylihappo, NSAIDit, glykoproteiini IIb/IIIa-reseptoriantagonistit, K-vitamiiniantagonistit, trombolyytit tai dekstraani) saattaa voimistaa dalteparin antikoagulanttivaikutusta (ks. kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa dalteparinia samanaikaisesti NSAIDien tai suurten asetyylisalisyylihappoannosten kanssa munuaisten vajaatoimintapotilaille, sillä kipua/tulehdusta lievittävät annokset NSAIDeja ja asetyylisalisyylihappoa vähentävät vasodilatoivien prostaglandiinien muodostumista ja siten munuaisverenkiertoa ja munuaisten kautta tapahtuvaa eritystä.

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

Dalteparin vaikutusta antagonisoivat lääkkeet
Dalteparin käyttö samanaikaisesti andeksaneetti alfan kanssa saattaa heikentää dalteparin tehoa. Andeksaneetti alfa on rekombinantin ihmisen hyytymistekijä Xa:n muokattu muoto, jota käytetään apiksabaanin tai rivaroksabaanin aikaansaaman antikoagulaation kumoamiseen. Andeksaneetti alfan on osoitettu sitoutuvan hepariiniin sitoutuneeseen antitrombiini III (ATIII) -proteiiniin, ja se saattaa heikentää dalteparin antikoagulanttivaikutusta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Dalteparin ei läpäise istukkaa. Suuri määrä tietoa raskauden aikaisesta käytöstä (yli 1 000 altistunutta raskautta) ei osoita epämuodostumien lisääntymistä eikä sikiö- tai neonataalitoksisuutta. Fragminia voidaan käyttää raskauden aikana, jos tähän on kliininen tarve.

Dalteparin käytöstä raskauden aikana on olemassa yli 2000 julkaistua tapausta (pääosin tapaussarjoja ja avoimia tutkimuksia). Verenvuototaipumuksen ja osteoporoosin riskin on raportoitu olevan vähäisempiä verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin. Suurimmassa prospektiivisessa avoimessa tutkimuksessa ("Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity", EThIG), oli mukana 810 raskaana olevaa naista, ja siinä tutkittiin raskausspesifistä riskiluokittelua (pieni, suuri, hyvin suuri laskimotromboembolian riski) ja riskin mukaista annostusta. Päivittäiset dalteparin annokset 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.

Dalteparin 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 dalteparriininatriumia kulkeutuu äidinmaitoon. Tutkimukset (15 naista, 3.–5. imetyspäivä, 2–3 tuntia dalteparriinin subkutaanisen annon jälkeen) ovat osoittaneet, että äidinmaidon anti-Xa-pitoisuus on 2–8 % plasman anti-Xa-pitoisuudesta. Antikoagulanttivaikutus imeväiselle on epätodennäköinen.

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

Hedelmällisyys
Tällä hetkellä saatavilla olevan kliinisen tiedon perusteella ei ole näyttöä dalteparriininatriumin vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa dalteparriininatriumilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, paritteluun eikä peri- ja postnataaliseen kehityksen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dalteparriini ei vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia ilmenee noin 3 prosentilla estohoitoa saaneista potilaista.

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

Taulukko 5. Dalteparriininatriumhoitoon mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	*Esiintymistiheys*	*Haittavaikutukset*
Veri ja imukudos	Yleinen	Lievä trombosytopenia (tyyppi I), joka yleensä korjautuu hoidon kuluessa.
	Tuntematon*	Immunologisvälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (tyyppi II), johon voi liittyä tromboottisia komplikaatioita.
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon*	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia**
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.
** Hepariinivalmisteet voivat aiheuttaa hypoaldosteronismia, joka voi johtaa plasman kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa voi esiintyä erityisesti kroonista munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dalteparriininatriumin 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 lääkeaineet, 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. Sulfatoitumisaste 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 fibrinolyyttiseen järjestelmään.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 135 laihdutusleikkauspotilasta, jotka saivat Fragminia tromboosiprofylaksiaan annoksella 7 500 IU vuorokaudessa. Potilaiden paino oli 148,8 kg (± SD 31,2 kg) ja BMI ≥ 40 (tai ≥ 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 monikeskusseurantatutkimuksessa (DIRECT) Fragmin-tromboosiprofylaksiahoitoa (5 000 IU kerran vuorokaudessa) sai 138 kriittisesti sairasta potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 18,9 ± 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).

Parrot-tutkimus (A6301091): Faasin IIIb avoin tutkimus 18–85-vuotiailla aikuisilla hoidon optimoimiseksi, jotta kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla estetään verihyytymän muodostuminen kehonulkoiseen laitteeseen hemodialyysitoimenpiteen aikana.

Taulukko 6. Tutkimuksen demografiset tiedot ja tutkimusasetelma

Diagnoosi	**Daltepariinin annostus, antoreitti ja hoidon kesto**	**Tutkittavat**
Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavat tutkittavat, jotka tarvitsevat 3 tai 4 hemodialyysikertaa (enintään 4 tuntia) viikossa ja joilla ei ole muita tunnettuja verenvuodon riskitekijöitä.	Toimenpiteen alussa annettiin yksi 5 000 IU:n bolusannos dialyysilaitteen valtimopuolelle. Annosta voitiin säätää suurentamalla tai pienentämällä 500 IU tai 1 000 IU kerrallaan tutkijan harkinnan mukaan. Kriteereitä annoksen säätämiseen olivat 3. tai 4. asteen verihyytymä, vähäinen verenvuoto hemodialyysin aikana tai hemodialyysikertojen välillä, pitkittynyt dialyysitien kompressioaika (> 10 minuuttia) tai muu kliininen tapahtuma. Tutkimuksen kesto oli enintään 20 hemodialyysikertaa.	152 tutkittavaa otettiin mukaan ja sai hoitoa Sukupuoli: 106 miestä, 46 naista

Onnistuneiden hemodialyysikertojen keskimääräinen osuus (määritelty hemodialyysikerraksi, joka toteutui suunnitellusti ilman tarvetta lopettaa dialyysi ennenaikaisesti hemodialyysikiertoon muodostuneen verihyytymän vuoksi) oli 99,9 % (2774:ssä 2776:sta arvioitavissa olleesta

hemodialyysikerrasta; 50 hemodialyysikertaa suljettiin analyysistä pois, koska dalteparriininatriumin vaikutusta ei voitu arvioida) ja 95 %:n luottamusväli oli 99,7–100,0 %. Yhtään hemodialyysikertaa ei lopetettu ennenaikaisesti verenvuotoon liittyvän turvallisuutta koskevan tapahtuman vuoksi.

Niillä tutkittavilla, jotka saivat vähintään yhden hemodialyysihoitokerran loppuun saakka, dalteparriiniannosta säädettiin 79 (52,3 %) tutkittavalla, ja 72 (47,7 %) tutkittavaa sai kaikilla hemodialyysikerroilla tavanomaisen vakioannoksen 5 000 IU hemodialyysikertaa kohden.

Seerumin anti-Xa-pitoisuuden biologista kertymistä ei havaittu. 10. hemodialyysikerralla hemodialyysiä edeltävä arvo oli vain 2 tutkittavalla yli raja-arvon < 0,4 IU/ml, mutta arvo oli korjautunut 20. hemodialyysikerralla.

Pediatriset potilaat

Oireisen laskimon tromboembolian hoito pediatrisilla potilailla
Avoimessa faasin 2 kliinisessä monikeskustutkimuksessa tutkittiin 38:aa pediatrista potilasta, joilla oli objektiivisesti diagnosoitu akuutti syvä laskimotukos ja/tai keuhkoembolia. 24 poikaa ja 14 tyttöä muodostivat viisi ikäryhmäkohorttia, joihin kuuluvat potilaat sairastivat syöpää (N = 26) tai eivät sairastaneet syöpää (N = 12). Yhteensä 26 potilasta oli tutkimuksessa mukana sen päättymiseen saakka ja 12 keskeytti osallistumisensa ennen tutkimuksen päättymistä (4 haittatapahtumien vuoksi, 3 potilasta perui suostumuksensa tutkimukseen osallistumiseen ja 5 muista syistä). Potilaat saivat dalteparriinihoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa enimmillään 3 kuukauden ajan iän ja painon mukaisina aloitusannoksina, joita muutettiin 25 IU/kg:n suuruisina muutoksina. Hoidon tehon arviointi perustui tutkimukseen mukaantulon perusteena olevan laskimon tromboembolian pienenemiseen, etenemiseen, häviämiseen tai ennallaan pysymiseen. Laskimon tromboembolia arvioitiin kuvantamismenetelmillä tutkimuksen seulontavaiheessa ja lopussa. Tutkimuksen päättyessä (N = 34) tutkimukseen mukaantulon perusteena ollut laskimon tromboembolia oli hävinnyt 21 potilaalla (61,8 %), pienentynyt 7 potilaalla (20,6 %), pysynyt ennallaan 2 potilaalla (5,9 %), yhdelläkään potilaalla se ei ollut edennyt ja 4 potilaasta (11,8 %) ei saatu tietoja analyysia varten. Lisäksi 1 potilaalle (2,9 %) ilmaantui tutkimuksen aikana uusi laskimon tromboembolia. 7 päivän pituisen annoksen säätöjakson aikana terapeuttisen anti-Xa-pitoisuuden (0,5–1,0 IU/ml) saavuttamiseen tarvittujen dalteparriiniannosten mediaanit (IU/kg) esitetään taulukossa 7. Terapeuttinen anti-Xa-pitoisuus (0,5–1,0 IU/ml) saavutettiin 2,6 päivässä (keskiarvo). Vähintään yhden tutkimuslääkeannoksen saaneilla potilailla (N = 38) ilmaantuneita verenvuototapahtumia olivat 1 vakava verenvuototapahtuma (2,6 %); 0 kliinisesti oleellista lievempää verenvuototapahtumaa (0 %); 16 lievää verenvuototapahtumaa (42,1 %), ja 14 potilaalla (36,8 %) ei ollut verenvuototapahtumia.

Taulukko 7. Dalteparriiniylläpitoannosten mediaani (IU/kg) ikäkohorteittain (N = 34) terapeuttiseen anti-Xa-pitoisuuteen (0,5–1,0 IU/ml) liittyvien annosmuutosten jälkeen (25 IU/kg:n muutoksina)

Ikäkohortti	N	Annoksen mediaani (IU/kg)
0 – alle 8 viikkoa	0	N/A
Vähintään 8 viikkoa – alle 2 vuotta	2	208
Vähintään 2 vuotta – alle 8 vuotta	8	128
Vähintään 8 vuotta – alle 12 vuotta	7	125
Vähintään 12 vuotta – alle 19 vuotta	17	117

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin verisuonitukokseen annettavan hoidon kestoa 18 lapsella (ikä 0–21 vuotta), jotka saivat dalteparriiniantikoagulanttihoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa ja joilla määritettiin ikäryhmittäin (ennalta määritelty < 12 kuukauden ikäisiksi vauvoiksi, 1 – < 13 vuoden ikäisiksi lapsiksi ja 13 – < 21 vuoden ikäisiksi nuoriksi) anti-Xa-pitoisuuden 0,5–1,0 IU/ml saavuttamiseen 4–6 tuntia annoksen jälkeen tarvittava dalteparriiniannos painokiloa kohden.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että terapeuttisten annosten mediaani (vaihteluväli) oli ikäryhmittäin seuraava: vauvat (n = 3) 180 IU/kg (146–181 IU/kg), lapset (n = 7) 125 IU/kg (101–175 IU/kg) ja nuoret (n = 8) 100 IU/kg (91–163 IU/kg).

Retrospektiivisessä analyysissa tarkasteltiin laskimon tromboembolioiden dalteparііniprofylaksiaan ja -hoitoon liittyviä kliinisiä hoitotuloksia ja laboratoriotuloksia lapsilla (0–18-vuotiailla) yhdessä hoitopaikassa (Mayo Clinic) ajanjakson 1. joulukuuta 2000 – 31. joulukuuta 2011 aikana.

Tarkastelussa oli mukana yhteensä 166 potilaan hoitoa koskevat tiedot. Näistä 116 potilasta sai profylaktisia dalteparііniannoksia ja 50 potilasta sai hoitoannoksia. Hoitoannoksia joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista 50 potilaasta 13 potilasta oli alle 1 vuoden ikäisiä ja 21 potilasta sairasti syöpää. Tulokset osoittivat, että alle 1-vuotiaat potilaat tarvitsivat huomattavasti suuremman painoon perustuvan annoksen terapeuttisen anti-Xa-pitoisuuden saavuttamiseksi kuin lapset (1–10-vuotiaat) tai nuoret (> 10–18-vuotiaat) (keskimääräinen annos yksikköä/kg/vrk; 396,6 [imeväisikäiset] vs. 236,7 [lapset] ja 178,8 [nuoret], $p < 0,0001$).

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa hoidetuista 50 lapsesta 17 oli alle 2-vuotiaita pikkulapsia (keskimääräinen ikä 6 kuukautta; 10 17:stä oli poikia). Useimmat pikkulapset (12/17) saivat kahdesti päivässä dalteparііnin aloitusannoksen (mediaani) 151 IU/kg; (vaihteluväli 85–174 IU/kg); 5 pikkulasta sai annoksen vain kerran päivässä, annokset pysyivät samoina. 17:ää pikkulasta hoidettiin 1–3 kuukautta (mediaani 2 kuukautta) ja VTE oli hävinnyt 82 %:lla; yhdelläkään ei ilmennyt verenvuotokomplikaatioita tai dalteparііniin liittyvää lääkkeen haittavaikutusta.

Laskimon tromboembolian profylaksia pediatrisilla potilailla
Prospektiivisessa tutkimuksessa (Nohe ym. 1999) selvitettiin dalteparііnin tehoa, turvallisuutta ja annoksen vaikutusta plasman anti-Xa-aktiivisuuteen valtimo- ja laskimotukosten estossa ja hoidossa 48 lapsipotilaalla (32 poikaa, 16 tyttöä; ikä 31. raskausviikolla syntyneestä keskosesta 18 vuoteen). Kahdeksan lasta, joilla oli verisuonitukoksen riskitekijöitä (lihavuus, C-proteiinin puutos, syöpä), sai dalteparііniprofylaksiaa vuodelevon vuoksi ja kaksi lasta sai sitä profylaksiana ”suuren riskin” vuoksi sydänleikkauksen jälkeen (ryhmä I). Kolmekymmentäkuusi lasta sai dalteparііnihoitoa valtimon tai laskimon tromboemboliatapahtumien jälkeen (ryhmät II–IV). Hoitoryhmässä 8 lasta 36 lapsesta (22 %) sai dalteparііnihoitoa tukoksen uusiutumisen estoon onnistuneen liuotushoidon jälkeen (ryhmä II), 5 lasta 36 lapsesta (14 %) rekombinantilla kudoksen plasminogeenin aktivaattorilla (rtPA) tai urokinaasilla tehdyn liuotushoidon epäonnistumisen jälkeen (ryhmä III) ja 23 lasta 36 lapsesta (64 %) verisuonitukosten ensisijaisena hoitona, koska heillä oli liuotushoidon vasta-aiheita (ryhmä IV). Tässä tutkimuksessa 10 dalteparііnia verisuonitukosten profylaksiana saanutta potilasta tarvitsi 3–6 kuukauden ajan ylläpitoannoksen 95 ± 52 IU/kg ihon alle (s.c.) kerran vuorokaudessa, jotta anti-Xa-pitoisuudeksi saatiin 0,2–0,4 IU/ml. Dalteparііnia verisuonitukosten profylaksiana saaneilla 10 potilaalla ei esiintynyt tromboembolisia tapahtumia.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Pediatriset potilaat
Kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle (s.c.) annetun dalteparііnin farmakokinetiikkaa tutkittiin anti-Xa-tekijän aktiivisuudella mitattuna kahdessa kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa 89 pediatrisella tutkittavalla, joilla oli tai ei ollut syöpää. Dalteparііnin farmakokinetiikka kuvattiin yksitilamalliksi, johon liittyi lineaarinen imeytyminen ja eliminaatio; farmakokineettiset parametrit esitetään taulukossa 8. Painon suhteen korjattu puhdistuma (CL/F) väheni iän lisääntyessä, kun taas vakaan tilan jakautumistilavuus (V_d/F) pysyi samankaltaisena. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika piteni iän lisääntyessä.

Taulukko 8. Dalteparin farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla

Parametri	Syntymästä < 8 viikon ikään	Ikä ≥ 8 viikosta < 2 vuoteen	Ikä ≥ 2 vuodesta < 8 vuoteen	Ikä ≥ 8 vuodesta < 12 vuoteen	Ikä ≥ 12 vuodesta < 19 vuoteen
Potilaiden lukumäärä (N)	6	13	14	11	45
Iän mediaani (vaihteluväli) (vuotta)	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)
Johdettu keskiarvo (keskihajonta) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Johdettu keskiarvo (keskihajonta) V_d/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Johdettu keskiarvo (keskihajonta) $t_{½β}$ (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = puhdistuma; F = absoluuttinen biologinen hyötyosuus; $t_{½β}$ = eliminaation puoliintumisaika; V_d = jakautumistilavuus.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dalteparii̇ninatriumin akuutti toksisuus on selvästi vähäisempää kuin hepariinin. Ainoa merkitsevä johdonmukainen löydös toksisuuskokeissa oli suurten ihonalaisten 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.

Dalteparii̇ninatrium ei aiheuttanut enemmän luukatoa kuin hepariini, ekvivalentit annokset dalteparii̇ninatriumia ja hepariinia aiheuttivat saman verran luukatoa.

Dalteparii̇ninatriumin ei havaittu olevan elintoksinen 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

Natriumkloridi 7,2–8,5 mg
Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 1 ml.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avattu injektiopullo on käytettävä heti. Jos näin ei tapahdu, säilytysolosuhteet ja käyttöaika ovat käyttäjän vastuulla. Avattua säilytysaineetonta injektiopulloa ei suositella säilytettäväksi pidempään

kuin 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 ˚C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 ˚C).

Ei saa käyttää etikettiin painetun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste pitää käyttää heti, ellei pakkauksen avaamistapa ja laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 ˚C.
Avattua säilytysaineetonta injektiopulloa ei suositella säilytettäväksi pidempään kuin 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 ˚C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 ˚C).
Valo tai säilytys alle 0 ˚C ei vaikuta valmisteen laatuun.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 x 4 ml. Injektiopullo tyypin I lasia, suljin bromobutyylikumia ja repäisykorkki alumiini/polypropyleeniä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Fragmin voidaan laimentaa lasipulloon tai muovipakkaukseen pakatulla natriumkloridi-infuusioliuoksella (9 mg/ml) tai glukoosi-infuusioliuoksella (50 mg/ml).
Laimennettu liuos on suositeltavaa käyttää heti (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

Kattavat ohjeet Fragmin-valmisteen antoon ovat pakkausselosteen kohdassa 3.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9860

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fragmin 2 500 IU anti-Xa/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 500 IU dalteparinnatrium.

Hjälpämne med känd effekt
En 4 ml injektionsflaska innehåller 24,2 mg natrium per injektionsflaska.

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.
- Antikoagulation vid hemodialys och hemofiltration.
- Instabil kranskärlssjukdom såsom instabil angina pectoris och icke Q-vågsinfarkt.

Pediatrisk population
Behandling av symtomatisk venös tromboembolism (VTE) hos pediatriska patienter från 1 månads ålder och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 IU anti-Xa/ml.

Allmän kirurgi med risk för tromboemboliska komplikationer
2 500 IU subkutant 1–2 timmar före operation och därefter 2 500 IU 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 IU en gång dagligen med ett BMI större än 25 och i en dos på 7 500 IU 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 IU subkutant natten före operationen och 5 000 IU varje natt efter operationen.

Preoperativ start på operationsdagen
Alternativt kan 2 500 IU administreras subkutant 1–2 timmar före operationen och 2 500 IU subkutant 8–12 timmar senare men inte tidigare än 4 timmar efter operationens slut. Under de följande dagarna ges 5 000 IU 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 IU subkutant natten före operationen och 5 000 IU subkutant varje natt efter operationen.

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

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

Trombosprofylax till patienter med begränsad rörlighet

5 000 IU 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 IU/kg subkutant en gång dagligen under de första 30 behandlingsdagarna. Den maximala dagliga dosen är 18 000 IU.

Månad 2–6
Cirka 150 IU/kg subkutant en gång dagligen med endossprutor enligt tabell 1.

Tabell 1. Dos under behandlingsmånaderna 2–6.

Vikt (kg)	Dalteparindos (IU)
≤ 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 × 10^9/l, ska dalteparin avbrytas tills trombocytantalet igen är större än 50 × 10^9/l.
Om trombocytantalet är mellan 50 × 10^9/l och 100 × 10^9/l, bör dalteparindosen minskas med 17–33 % av initial dos beroende på patientens vikt (tabell 2). När trombocytantalet åter är ≥ 100 × 10^9/l ges dalteparin åter som en full dos.

Tabell 2. Dalteparindosreduktion vid trombocytopeni (50 × 10^9–100 × 10^9/l)

Vikt (kg)	Dalteparindos (IU) enligt behandlingsregim	Reducerad dalteparin dos (IU)	Dos reducerad i medeltal (%)
≤ 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

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 IU/ml (intervall 0,5–1,5 IU/ml) mätt 4–6 timmar efter dalteparininjektionen. Om anti-Xa-nivån är under eller över den terapeutiska intervallet, 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.

Kontinuerlig intravenös infusion eller subkutan injektion
Subkutan injektion
Den rekommenderade dosen är 200 IU/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 IU/ml
46–56 57–68 69–82 83– > 90 se mer information nedan	10 000 IU 12 500 IU 15 000 IU 18 000 IU	0,4 ml 0,5 ml 0,6 ml 0,72 ml

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

warfarinöverbryggning med doser på 200 IU/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 IU/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 IU/ml.

Kontinuerlig intravenös infusion: Den rekommenderade dosen är 100 IU/kg/12 timmar.

Antikoagulation vid hemodialys och hemofiltration

Dalteparin administreras till artärsidan av dialysapparaten eller intravenöst (i.v.).

Patienter med kronisk njursvikt utan känd blödningsrisk

Hos dessa patienter behöver dosen av Fragmin vanligtvis bara justeras några gånger, och därför behövs vanligtvis inte regelbunden övervakning av anti-Xa-nivåer. Vid de rekommenderade doserna är plasmakoncentrationen under dialys vanligtvis 0,5–1,0 IU/ml.

Hemodialys och hemofiltration under högst fyra timmar
En enkel bolusinjektion kan administreras antingen intravenöst eller till artärsidan av det extrakorporeala systemet vid start av proceduren. Den rekommenderade startdosen är 5 000 IU. Alternativt kan en lägre startdos användas när det är kliniskt indicerat.

Startdosen på 5 000 IU för regimen med enkel bolusdos kan justeras mellan tillfällen baserat på resultatet från den föregående dialysen. Dosen kan ökas eller minskas i steg om 500 eller 1 000 IU tills godtagbart resultat uppnås (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

Alternativt kan en intravenös bolusinjektion av 30 till 40 IU/kg administreras, följt av en intravenös infusion av 10 till 15 IU/kg/timme.

Hemodialys och hemofiltration under mer än fyra timmar
Intravenös bolusinjektion av 30–40 IU/kg, följd av intravenös infusion av 10–15 IU/kg/h.

Patienter med akut njursvikt eller med hög blödningsrisk

Intravenös bolusinjektion av 5–10 IU/kg, följd av intravenös infusion av 4–5 IU/kg/h. Dessa patienter kan vara mer instabila och kan kräva kontroll av anti-Xa-nivåer. Det terapeutiska intervallet vid akut hemodialys är snävare än vid kronisk hemodialys, så anti-Xa-nivåer bör övervakas noggrant. Den rekommenderade plasmakoncentrationen av anti-Xa är 0,2–0,4 IU/ml.

Instabil kranskärlssjukdom såsom instabil angina pectoris och icke Q-vågsinfarkt

120 IU/kg administreras subkutant två gånger dagligen. Den maximala dosen är 10 000 IU/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 IU subkutant var 12:e timme
Kvinnor ≥ 80 kg och män ≥ 70 kg: 7 500 IU 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 IU anti-Xa/ml.

Särskilda grupper

Pediatrisk population
Behandling av symtomatisk venös tromboembolism (VTE) hos pediatriska patienter från 1 månads ålder och äldre.

En koncentration på 2 500 IU/ml rekommenderas för att säkerställa exakt dosering för den yngsta åldersgruppen. När spädning krävs, ska den utföras av hälso- och sjukvårdspersonal (se avsnitt 6.6).

Behandling av symtomatisk venös tromboembolism hos pediatriska patienter
Den rekommenderade startdosen beroende på pediatrisk ålder anges i tabellen nedan.

Tabell 4 - Startdoser för pediatriska patienter med symtomatisk VTE	
Åldersgrupp	Startdos
1 månad till yngre än 2 år	150 IU/kg två gånger dagligen
2 år till yngre än 8 år	125 IU/kg två gånger dagligen
8 år till yngre än 18 år	100 IU/kg två gånger dagligen

Slutvolymen för injektion ska vara mellan 0,15 ml och 1,0 ml; om den understiger/överstiger detta intervall ska en mindre respektive mer koncentrerad lösning för administrering beredas.

Fragmin är kompatibelt med infusionslösningar med natriumklorid (9 mg/ml) eller glukos (50 mg/ml) i glasflaskor och plastbehållare (se avsnitt 6.6).

Övervakning av anti-Xa-nivåer hos barn

Efter att Fragmin har satts in ska anti-Xa-nivån initialt mätas efter den första, andra eller tredje dosen. Prover för anti-Xa-nivå ska tas 4 timmar efter administreringen.

Doser ska justeras i steg om 25 IU/kg till målnivån för anti-Xa på mellan 0,5 IU/ml och 1 IU/ml och anti-Xa-nivån ska mätas efter varje justering. Underhållsdosen ska individanpassas baserat på den dos som uppnår målnivån för anti-Xa registrerad 4 timmar efter administreringen.

Kontroll av anti-Xa-nivåer ska fortsätta till dess att en lämplig underhållsdos fastställts och fortsätta regelbundet för att bibehålla målnivån för anti-Xa.

Hos mycket små barn rekommenderas att anti-Xa-nivåerna kontrolleras efter första dosen, och tätare kontroller kan behövas som guide för dosjusteringar tills målnivån för anti-Xa uppnås (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Vid låg och föränderlig fysiologisk njurfunktion, som hos nyfödda, rekommenderas noggrann kontroll av anti-Xa-nivån.

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

Säkerhet och effekt för dalteparinnatrium vid profylaxbehandling av VTE hos barn har inte fastställts. Tillgänglig information om profylaxbehandling av VTE finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

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 IU en gång dagligen i upp till 10 dagar hos kritiskt sjuka patienter med gravt nedsatt njurfunktion tolererats väl. Vid användning av behandlingsdoser (10 000 IU eller högre) samt då behandlingstiden överstiger 3 dagar, bör anti-Xa nivåerna kontrolleras (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt
Dalteparin administreras som subkutan injektion för alla indikationer förutom vid förebyggande av koagulering i det extrakorporeala systemet under hemodialys och hemofiltrering, då det antingen administreras intravenöst eller till artärsidan av dialysapparaten.

Pediatrisk population
Fragmin ges genom subkutan administrering, helst i den subkutana vävnaden i buken anterolateralt eller posterolateralt, eller på den laterala delen av låren med en vinkel på mellan 45° och 90°. Utförliga anvisningar om administreringen av Fragmin finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

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 koagulationsrubbning.

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 kranskärlssjukdom).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas hos patienter med trombocytopeni, trombocytfunktions-störningar, grav lever- eller njurinsufficiens, okontrollerad hypertension eller hypertensiv eller diabetisk retinopati. Försiktighet bör också iakttas vid högdosbehandling med dalteparin (krävs för behandling av t.ex. akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom) av nyopererade patienter och andra tillstånd med misstanke på ökad blödningsrisk.

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen, såsom trombolytika, andra antikoagulantia, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), trombocytaggregationshämmare eller dextran kan förstärka den antikoagulerande effekten av dalteparin och rekommenderas inte. Lämplig försiktighet ska iakttas under särskilda omständigheter vid byte av antikoagulantiabehandling (se avsnitt 4.5).

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 IU/kg var 12:e timme eller 200 IU/kg en gång dagligen) ska intervallet vara minst 24 timmar.

Om läkaren, efter klinisk bedömning, beslutar att antikoagulantiabehandling krävs i samband med epidural- eller spinalanestesi, måste extrem vaksamhet iakttas 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 hematom misstänks, kan akut diagnostik och behandling omfatta dekompression av ryggmärgen.

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

Vid längre tids behandling av instabil kranskärlssjukdom, (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 iakttas vid administrering av dalteparin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin till en patient med snabbt utvecklande och svår trombocytopeni ($< 100 \times 10^9$/l) bekräftad med *in vitro*-metod på blodplättsantikroppar. Särskild försiktighet bör också iakttas när resultatet av dessa *in vitro*-tester är okänt.

Monitorering av den antikoagulanta effekten 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 acidos, 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 koaguleringstiden, 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 akut hemodialys kan patientens tillstånd vara mer instabilt och anti-Xa-nivåer bör övervakas (se avsnitt 4.2 *Patienter med akut njursvikt eller med hög blödningsrisk*).

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 iakttas.

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

Om en patient med instabil kranskärlssjukdom, 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
Anti-Xa-nivåer ska mätas när behandlingen sätts in och efter varje dosjustering (se avsnitt 4.2).

Det finns inga data för barn med cerebral venös trombos och sinustrombos som har CNS-infektion. Blödningsrisken ska utvärderas noga innan och under behandling med dalteparin.

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

Hjälpämnen

Natrium
Fragmin 2 500 IU (anti-Xa)/ml (4 ml injektionsflaska) innehåller 24,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,21 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel kan spädas ytterligare med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2 och avsnitt 6.6) och detta ska tas i beaktande med hänsyn till den totala mängden natrium från alla källor som administreras till patienten.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som ökar effekterna av dalteparin
Samtidig medicinering som påverkar hemostas (t.ex. trombocytaggregationshämmare, andra antikoagulantia, acetylsalicylsyra, NSAID, glykoprotein IIb/IIIa-receptorantagonister, vitamin K-antagonister, trombolytika eller dextran) kan förstärka den antikoagulerande effekten av dalteparin (se

avsnitt 4.4).

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 kranskärlssjukdom, såsom instabil angina pectoris och icke Q-vågsinfarkt, behandlas med låga doser acetylsalicylsyra.

Läkemedel som antagoniserar effekterna av dalteparin
Samtidig användning av dalteparin och andexanet alfa kan minska effekten av dalteparin. Andexanet alfa, en rekombinant modifierad human koagulationsfaktor Xa som används för att reversera antikoagulering med apixaban eller rivaroxaban, har visat sig binda till heparinbundet antitrombin III (ATIII) och kan minska den antikoagulerande effekten av dalteparin.

Övriga interaktioner
Eftersom heparin har visats interagera med intravenöst nitroglycerin, höga doser penicillin, sulfinpyrazon, 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 feto/neonatal 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 IU/kg (i enstaka fall upp till max 200 IU/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 prostetiska hjärtklaffar som har fått antikoagulantia av lågmolekylärt heparin i fulldos. Fragmin har inte studerats tillräckligt för användning till gravida kvinnor med prostetiska hjärtklaffar.

Amning
Små mängder av dalteparinnatrium passerar över i bröstmjölk. Studier (15 kvinnor, tredje till femte amningsdagen, 2–3 timmar efter subkutan administrering av dalteparin) har visat att anti-Xa-halten i bröstmjölk 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 aktuella kliniska data finns det inget som tyder på att dalteparinnatrium påverkar fertiliteten. Inga effekter på fertilitet, parning eller peri- och postnatal utveckling noterades när dalteparinnatrium testades i djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Deltaparin 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 (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ /1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1 000).

Tabell 5. Möjliga biverkningar i samband med behandling med dalteparinnatrium

Organsystem	*Frekvens*	*Biverkningar*
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
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi**
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 hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
Skador och förgiftningar	Ingen känd frekvens*	Epiduralt eller spinalt hematom

* Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.
** Heparinprodukter kan orsaka hypoaldosteronism som kan resultera i en ökning av plasmakalium. Kliniskt signifikant hyperkalemi kan uppkomma framförallt hos patienter med kronisk njursvikt och diabetes mellitus (se avsnitt 4.4).

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

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Den antikoagulerande effekten inducerad av dalteparinnatrium kan inhiberas av protamin. Ett milligram protamin blockerar anti-Xa-effekten av en 100 IU 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) 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 trombinhämning. 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 IU dagligen. Patienterna vägde 148,8 kg (± SD 31,2 kg) och hade ett BMI ≥ 40 (eller ≥ 35 plus någon annan allvarlig sjukdom). Anti-Xa-nivåerna var på målnivån (0,2–0,5 IU/ml) hos 81 patienter (60 %), under 0,2 IU/ml hos 48 patienter (30 %) och över 0,5 IU/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 IU/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 viktklasser: 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 ± 6,5 ml/min) med Fragmin som profylax mot venös tromboembolism (5 000 IU en gång per dag). Medianen för behandlingslängden 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 IU/ml) hos andra hospitaliserade medicin- och kirurgiska patienter.

Parrot-studien (A6301091): En öppen fas IIIb-studie på vuxna i åldern 18 till 85 år för att optimera behandling för förebyggande av koagulering i det extrakorporeala systemet under hemodialys för patienter med kronisk njurinsufficiens.

Tabell 6. Studiens demografi och studiedesign

Diagnos	**Dalteparindosering, administreringssätt och -längd**	**Studiedeltagare**
Studiedeltagare med njursvikt i terminalfas som kräver 3 eller 4 behandlingar med hemodialys (i 4 timmar eller mindre) per vecka, utan andra kända risker för blödning.	5 000 IU enkel bolusdos i artärsidan av dialysapparaten vid start av proceduren. Dosen kunde justeras genom att ökas/minskas med 500 IU eller 1 000 IU, enligt prövarens bedömning. Kriterier för dosjustering var förekomst av koaguleringsgrad 3 eller 4, mindre blödning under hemodialys eller mellan hemodialystillfällen, förlängd tid för kompression av accessen (> 10 minuter) eller andra kliniska händelser. Studiens längd var högst 20 hemodialystillfällen	152 studiedeltagare deltog och behandlades Kön: 106 män, 46 kvinnor

Den genomsnittliga andelen lyckade hemodialystillfällen (definierat som ett hemodialystillfälle som slutfördes som planerat, utan att behöva avslutas i förtid på grund av koagulering i hemodialyskretsen) var 99,9 % (2 774 av 2 776 utvärderingsbara hemodialystillfällen; 50 hemodialystillfällen exkluderades från analysen eftersom effekten av dalteparinnatrium inte kunde bedömas), med ett 95% CI på 99,7 % till 100,0 %. Inget hemodialystillfälle avslutades i förtid på grund av en säkerhetshändelse i form av blödning.

Bland studiedeltagare som slutförde minst ett hemodialystillfälle justerades dalteparindosen för 79 (52,3 %) deltagare och 72 (47,7 %) deltagare fick den fasta standarddosen på 5 000 IU per hemodialystillfälle vid alla hemodialystillfällen.

Det fanns ingen evidens för bioackumulering av anti-Xa-serumnivåer. Endast 2 studiedeltagare hade ett värde före hemodialystillfället över gränsvärdet på < 0,4 IU/ml vid hemodialys 10, men detta hade gått tillbaka vid hemodialystillfälle 20.

Pediatrisk population

Behandling av symtomatisk venös tromboembolism (VTE) hos pediatriska patienter
I en öppen, klinisk multicenterstudie i fas 2 studerades 38 pediatriska patienter med objektivt diagnostiserad akut djup ventrombos (DVT) och/eller lungemboli (PE) (24 pojkar, 14 flickor) som representerade 5 ålderskohortgrupper, med cancer (N = 26) och utan cancer (N = 12). Totalt 26 patienter slutförde studien och 12 avbröt tidigare (4 på grund av biverkningar, 3 patienter drog

tillbaka sitt samtycke och 5 av andra skäl). Patienterna behandlades med dalteparin två gånger dagligen i upp till 3 månader, med startdoser beroende på ålder och vikt och med en dosjusteringsökning på 25 IU/kg.

Effekten av behandlingen i fråga om regression, progression, upplösning och utebliven förändring av kvalificerande VTE bedömdes genom bilddiagnostik vid screening och vid studiens slut (EOS). När studien slutfördes hade (N = 34) 21 (61,8 %) patienter uppnått upplösning av den kvalificerande VTE:n, 7 (20,6 %) patienter uppvisade regression, 2 (5,9 %) patienter uppvisade utebliven förändring, ingen patient uppvisade progression och 4 (11,8 %) patienter bidrog inte med data till denna analys. Dessutom upplevde 1 (2,9 %) patient en ny VTE under studien. Mediandoserna av dalteparin (IU/kg) som krävdes för att uppnå en terapeutisk anti-Xa-nivå (0,5 till 1,0 IU/ml) under dosjusteringsperioden på 7 dagar presenteras i tabell 7. Terapeutiska anti-Xa-nivåer (0,5 till 1,0 IU/ml) uppnåddes inom 2,6 dagar, i genomsnitt. Blödningshändelser hos patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet (N = 38) omfattade 1 (2,6 %) större blödningshändelse, 0 (0 %) kliniskt relevanta, ej större blödningshändelser, 16 (42,1 %) mindre blödningshändelser, och 14 (36,8 %) patienter hade inga blödningshändelser.

Tabell 7. Medianunderhållsdoser av dalteparin (IU/kg) efter dosjustering (med ökningar i steg om 25 IU/kg) kopplade till terapeutisk anti-Xa-nivå (0,5 till 1,0 IU/ml) efter ålderskohort (N = 34)

Ålderskohort	N	Mediandos (IU/kg)
0 till yngre än 8 veckor	0	Inte tillämpligt
Äldre än eller 8 veckor till yngre än 2 år	2	208
Äldre än eller 2 år till yngre än 8 år	8	128
Äldre än eller 8 år till yngre än 12 år	7	125
Äldre än eller 12 år till yngre än 19 år	17	117

I en prospektiv, randomiserad, kontrollerad klinisk multicenterstudie utvärderades längden på behandlingen av trombos hos 18 barn (0 till 21 år) som fick antikoagulantiabehandling med dalteparin två gånger dagligen, och dalteparindosen per kg som krävdes för att uppnå en anti-Xa-nivå på 0,5–1,0 IU/ml 4–6 timmar efter dosering fastställdes per åldersgrupp (förspecificerade som spädbarn < 12 månader, barn 1–< 13 år och ungdomar 13–< 21 år).

Resultaten av studien visade att de terapeutiska mediandoserna (intervall) per åldersgrupp var följande: spädbarn (N = 3), 180 IU/kg (146–181 IU/kg); barn (N = 7), 125 IU/kg (101–175 IU/kg); och ungdomar (N = 8), 100 IU/kg (91–163 IU/kg).

En retrospektiv analys granskade kliniska resultat och laboratorieresultat av profylaktisk och terapeutisk användning av dalteparin hos barn (0–18 år) vid en enda institution (Mayo Clinic) för behandling av VTE från 1 december 2000 till och med 31 december 2011.

Behandlingsdata för totalt 166 patienter granskades, inklusive 116 patienter som fick profylaxdoser av dalteparin och 50 patienter som fick terapeutiska doser. De 50 patienter som fick terapeutiska doser, antingen en eller två gånger dagligen, omfattade 13 patienter under 1 års ålder och 21 patienter med maligniteter. Resultaten visade att patienter under 1 års ålder behövde avsevärt högre viktbaserad dosering för att uppnå terapeutiska anti-Xa-nivåer jämfört med barn (1–10 år) eller ungdomar (> 10–18 år) (genomsnittliga dosenheter/kg/dag: 396,6 jämfört med 236,7 respektive 178,8, $p < 0,0001$).

Av de 50 barn som fick behandling i denna retrospektiva studie var 17 småbarn yngre än 2 års ålder (genomsnittlig ålder 6 månader; 10/17 pojkar). De flesta av småbarnen (12/17) doserades två gånger dagligen med en medianstartdos av dalteparin på 151 IU/kg; (intervall 85–174 IU/kg); 5 småbarn doserades enbart en gång dagligen med liknande doser. De 17 småbarnen behandlades i mellan 1 till 3 månader (mediantid 2 månader) och VTE upplöstes hos 82 %; ingen av patienterna drabbades av blödningskomplikationer eller biverkningar relaterade till dalteparin.

Profylax av venös tromboembolism hos pediatriska patienter
En prospektiv studie (Nohe et al 1999) 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 pediatriska patienter (32 pojkar, 16 flickor; födda prematurt i vecka 31 till 18 års ålder). Åtta barn med riskfaktorer för trombos (fetma, protein C-brist, karcinom) fick dalteparin som immobiliseringsprofylax och 2 som ”högrisk”-profylax efter hjärtkirurgi (grupp I). Trettiosex barn fick dalteparin som behandling efter arteriella eller venösa tromboemboliska händelser (grupp II–IV). I behandlingsgruppen behandlades 8 av 36 barn (22 %) med dalteparin för att förebygga ny ocklusion efter framgångsrik trombolysbehandling (grupp II), 5 av 36 (14 %) efter otillräcklig, misslyckad trombolysbehandling med rtPA eller urokinas (grupp III) och 23 av 36 (64 %) för primär antitrombotisk behandling på grund av kontraindikationer för trombolys (grupp IV).
I denna studie behövde 10 patienter som fick dalteparin för trombosprofylax en underhållsdos på 95 ± 52 IU/kg subkutant (s.c.) en gång dagligen för att uppnå en anti-Xa-nivå på 0,2 till 0,4 IU/ml över en period på 3 till 6 månader. Ingen tromboembolisk händelse inträffade hos de 10 patienter som fick dalteparin som trombosprofylax.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för subkutant (s.c.) dalteparin två gånger dagligen, mätt som anti-faktor Xa-aktivitet, karakteriserades hos 89 pediatriska patienter med eller utan cancer i två kliniska studier och 1 observationsstudie. Farmakokinetiken (PK) för dalteparin beskrevs med en 1-kompartmentsmodell med linjär absorption och eliminering och PK-parametrar visas i tabell 8. Efter korrigering för kroppsvikt minskade clearance (CL/F) med stigande ålder, medan distributionsvolymen vid steady-state (V_d/F) förblev likartad. Den genomsnittliga halveringstiden i elimineringsfasen ökade med ålder.

Tabell 8. Farmakokinetiska parametrar för dalteparin i pediatrisk population

Parameter	Födsel < 8 veckor	≥ 8 veckor till < 2 år	≥ 2 år till < 8 år	≥ 8 år till < 12 år	≥ 12 år till < 19 år
Antal patienter (N)	6	13	14	11	45
Medianålder (intervall) (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)
Härledd genomsnittlig (SD) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3.91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Härledd genomsnittlig (SD) V_d/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Härledd (SD) $t_{½β}$ (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL=clearance, F=Absolut biotillgänglighet, SD=standardavvikelse, $t_{½β}$=halveringstid i elimineringsfasen, V_d=distributionsvolym.

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 administreringssätt, dos och behandlingslängd. Det var inte heller mutagent, embryotoxiskt eller teratogent och påverkade inte fertiliteten eller peri- och postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid 7,2–8,5 mg
Vatten för injektionsvätskor ad 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

När den öppnats ska injektionsflaskan användas omedelbart. Om detta inte händer är förvaringsvillkoren och hållbarheten på användarens ansvar. När den öppnats rekommenderas den konserveringsmedelsfria injektionsflaskan inte att förvaras i mer än 12 timmar i rumstemperatur (15–25 ˚C) eller 24 timmar i kylskåp (2–8 ˚C).

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

Från mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande och spädning utesluter risk för mikrobiell kontamination. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden vid användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ˚C.
När den öppnats rekommenderas den konserveringsmedelsfria injektionsflaskan inte att förvaras i mer än 12 timmar i rumstemperatur (15–25 ˚C) eller 24 timmar i kylskåp (2–8 ˚C).
Ljus eller förvaring under 0 ˚C påverkar inte produktens kvalitet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 4 ml. Injektionsflaska av typ I glas, bromobutylgummipropp och aluminium/polypropen flip-off lock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fragmin kan spädas med infusionslösningar med natriumklorid (9 mg/ml) eller glukos (50 mg/ml) i glasflaskor och plastbehållare. Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter spädning (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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 pekfingret. Hudvecket ska hållas på plats under hela injektionen.

Utförliga anvisningar om administreringen av Fragmin finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9860

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

2.10.2025