

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fragmin 12.500 and-Xa a.e./ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn.
Fragmin 25.000 and-Xa a.e./ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn.

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta inniheldur 2.500, 5.000, 7.500, 10.000, 12.500, 15.000 eða 18.000 and Xa alþjóðlegar einingar (a.e.) af dalteparinnatríum.

Hjálparefni með þekkta verkun
Natríum (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn segamyndun í djúplægum bláæðum og gegn fylgikvillum blóðreks.

Hvikkull kransæðasjúkdómur, þ.e. hvikkul hjartaöng og ógegndrægt hjartavöðvafleygdrep án Q-takka myndunar (non-Q-wave myocardial infarction) þar til unnt er að hefja viðeigandi meðferð.

Meðhöndlun bláæðasegareks með einkennum og til að koma í veg fyrir endurkomu þess hjá krabbameinssjúklingum.

Börn

Meðhöndlun bláæðasegareks með einkennum hjá börnum 1 mánaðar og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Börn

Meðhöndlun bláæðasegareks með einkennum hjá börnum 1 mánaðar og eldri.

Ráðlagt er að nota styrkleikann 2.500 a.e./ml til að tryggja nákvæmni skömmtunar handa yngsta aldurshópnum. Ef nauðsynlegt er að þynna lyfið á heilbrigðisstarfsmaður að gera það (sjá kafla 6.6).
Nota á lyfjaform sem ekki innihalda bensýlalkóhól handa börnum yngri en 3 ára.

Meðhöndlun bláæðasegareks með einkennum hjá börnum

Ráðlagðir upphafsskammtar handa mismunandi aldurshópum barna eru sýndir í töflunni hér fyrir neðan.

Tafla 1 – Upphafsskammtar handa börnum með bláæðasegarek með einkennum	
Aldurshópur	Upphafsskammtur
1 mánaðar til allt að 2 ára	150 a.e./kg tvisvar á sólarhring

2 ára til allt að 8 ára	125 a.e./kg tvisvar á sólarhring
8 ára til allt að 18 ára	100 a.e./kg tvisvar á sólarhring

Tafla 2 – Þynningar handa börnum

Aldur	Ráðlögð þynning til gjafar	Styrkleiki lyfsins í upprunalegu íláti*	
		10.000 a.e./ml**	25.000 a.e./ml**
1 mánaðar - 2 ára	2.500 a.e./ml	V (virkt lyf) + 3V (þynningarlausn)	V (virkt lyf) + 9V (þynningarlausn)
2 ára - 8 ára	10.000 a.e./ml	Ekki nauðsynlegt að þynna	V (virkt lyf) + 1,5V (þynningarlausn)
8 ára - 17 ára	10.000 a.e./ml	Ekki nauðsynlegt að þynna	V (virkt lyf) + 1,5V (þynningarlausn)***
Endanlegt rúmmál til inndælingar á að vera á bilinu 0,15 ml til 1,0 ml. Ef það er undir eða yfir þessum mörkum á að útbúa þynnri eða sterkari lausn til gjafar, í sömu röð. * Draga á upp hentugt rúmmál (V) sem nemur a.m.k. 1,0 ml af lausn úr upprunalega íláti og bæta við þynningarlausn (rúmmál þynningarlausnar er táknað sem margfeldi af V). Gefa á rétt rúmmál af þynntri lausn. Hjá börnum sem vega > 20 kg má gefa 12.500 a.e./ml styrkleikann án þynningar. ** Fjölskammta hettuglös með 10.000 a.e./ml (10 ml hettuglas) og 25.000 a.e./ml (4 ml hettuglas) innihalda bensýlalkóhól. Nota á lyfjaform sem ekki innihalda bensýlalkóhól handa börnum yngri en 3 ára. *** Hjá börnum sem vega > 50 kg má gefa 25.000 a.e./ml styrkleikann án þynningar.			

Fragmin er samrýmanlegt natríumklóríðlausn (9 mg/ml) eða glúkósalausn (50 mg/ml) til innrennslis, í glerglösum eða plastílátum (sjá kafla 6.6).

Mæling and-storkupáttar Xa-gilda hjá börnum

Eftir að notkun Fragmin er hafin á upphaflega að mæla gildi and-Xa eftir fyrsta, annan og þriðja skammt af lyfinu. Taka á sýni til að mæla gildi and-Xa 4 klukkustundum eftir gjöf lyfsins.

Stilla á skammta í 25 a.e./kg þrepum til að ná markþéttni and-Xa á bilinu 0,5 a.e./ml til 1 a.e./ml og mæla gildi and-Xa eftir hverja breytingu.

Viðhaldsskammtar eru einstaklingsbundnir og er miðað við að þeir leiði til markþéttni and-Xa í sýni sem tekið er 4 klukkustundum eftir gjöf lyfsins.

Halda á eftirliti með gildum and-Xa áfram þar til viðeigandi viðhaldsskammtur er fundinn og síðan reglulega til að viðhalda markþéttni and-Xa. Hjá yngstu börnunum er ráðlagt að hefja upphaflegt eftirlit með gildum and-Xa eftir fyrsta skammtinn og nauðsynlegt getur verið að viðhafa þéttara eftirlit í framhaldinu til að stýra skammtabreytingum þar til markþéttni and-Xa næst (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Ef nýrnastarfsemi er lítil eða sveiflukennd, svo sem hjá nýburum, er nauðsynlegt að fylgjast vel með henni.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun natríum dalteparíns til fyrirbyggjandi meðferðar gegn bláæðasegareki hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar um fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki hjá börnum eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Börn:

Fragmin er gefið með inndælingu undir húð, helst í vef undir húð hliðlægt framanvert eða aftanvert á kvið, eða á utanverðu læri, með 45° til 90° horni.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Fragmin eru í kafla 3 í fylgiseðlinum.

Fullorðnir

Fyrirbyggjandi gegn segamyndun hjá sjúklingum sem eru í meðallagi mikilli hættu hvað varðar segamyndun (almennar skurðaðgerðir)

Á aðgerðardegi, 1-2 klst. fyrir aðgerð, eru gefnar 2.500 and-Xa a.e. undir húð. Síðan 2.500 and-Xa a.e. undir húð hvern morgun í 5 daga eða þar til sjúklingurinn hefur fulla fótavist.

Sjúklingar með illkynja sjúkdóma og/eða aðra áhættuþætti sem aukið geta hættu á segamyndun geta e.t.v. þurft stærri skammtana, sjá „Fyrirbyggjandi gegn segamyndun hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu hvað varðar segamyndun“.

Fyrirbyggjandi gegn segamyndun hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu hvað varðar segamyndun (t.d. við mjaðmarliðskipti)

5.000 and-Xa a.e. undir húð kvöldið fyrir aðgerð og síðan 5.000 and-Xa a.e. undir húð hvert kvöld í 5 daga eða lengur, háð fótavist sjúklingsins og venju varðandi fyrirbyggjandi meðferð.

Annar möguleiki er að gefa 2.500 and-Xa a.e. undir húð 1-2 klst. fyrir aðgerð og 2.500 and-Xa a.e. undir húð 12 klst. síðar.

Síðan 5.000 and-Xa a.e. undir húð hvern morgun í 5 daga eða lengur, háð fótavist sjúklingsins og venju varðandi fyrirbyggjandi meðferð.

Meðferð við hvikulum kransæðasjúkdómi, þ.e. hvikulli hjartaöng og ógegndrægu hjartavöðvafleygdrepi án Q-takka myndunar

120 and-Xa a.e./kg líkamspunga undir húð tvisvar sinnum á sólarhring. Hámarksskammtur er 10.000 and-Xa a.e./12 klst.

Halda á meðferð áfram í minnst 6 daga eða lengur, svo fremi að lækni telji það ráðlegt.

Mælt er með gjöf Fragmin allt til aðgerðardags, handa sjúklingum sem bíða kransæðaaðgerðar (kransæðavíkkun, kransæðahjáveituaðgerð). Að liðnum 5-7 dögum, á meðan jafnvægi er komið á og skammtur miðaður við líkamspýngd (120 and-Xa a.e./kg líkamspunga tvisvar sinnum á sólarhring) er gefinn fastur skammtur af Fragmin, 5.000 and-Xa a.e. (konur < 80 kg og karlar < 70 kg) eða 7.500 and-Xa a.e. (konur ≥ 80 kg og karlar ≥ 70 kg) tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferð á ekki að vara lengur en í 45 daga alls.

Mælt er með samhliða, lágskammtameðferð með asetýlsalisýlsýru.

Meðhöndlun bláæðasegareks með einkennum og til að koma í veg fyrir endurkomu þess hjá krabbameinssjúklingum

Fyrsti mánuður meðferðar

Ráðlagður skammtur af Fragmin fyrstu 30 daga meðferðarinnar er 200 and-Xa a.e./kg líkamspýngdar gefinn undir húð, úr 25.000 and-Xa a.e./ml fjölskammta hettuglasi, einu sinni á sólarhring. Heildarsólarhringsskammtur á ekki að fara yfir 18.000 and-Xa a.e. á sólarhring.

Annar til sjötti mánuður meðferðar

Ráðlagður skammtur af Fragmin er 150 and-Xa a.e./kg gefinn undir húð, úr áfylltri sprautu einu sinni á sólarhring samkvæmt töflu 3.

Tafla 3. Skammtur af Fragmin í samræmi við líkamspýngd

Líkamspýngd (kg)	Fragmin skammtur (a.e.)
≤56	7.500
57 - 68	10.000
69 - 82	12.500
83 - 98	15.000

≥99	18.000
-----	--------

Niðurstöður stórrar klínískrar rannsóknar sýndu fram á að eftir 30 daga meðferð með dalteparin 200 a.e./kg, fylgt eftir með 5 mánaða meðferð með dalteparin 150 a.e./kg fækkaði tilfellum endurtekens bláæðasegareks tölfraðilega marktækt um 52%. Meirihluti endurtekens bláæðasegareks átti sér stað á fyrstu 30 dögum meðferðar.

Minnkun skammta við blóðflagnafæð af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Blóðflagnafæð

Stöðva á meðferð með Fragmin, við blóðflagnafæð af völdum krabbameinslyfjameðferðar ef fjöldi blóðflagna er $\leq 50.000/\text{mm}^3$ þar til fjöldi blóðflagna hefur aftur náð yfir $50.000/\text{mm}^3$.

Ef fjöldi blóðflagna er milli 50.000 og $100.000/\text{mm}^3$ á að minnka skammt af Fragmin um 17% til 33% af byrjunarskammti í samræmi við líkamsþyngd (tafla 4). Þegar fjöldi blóðflagna hefur aftur náð yfir $100.000/\text{mm}^3$ á að nota fullan skammt af Fragmin.

Tafla 4. Skammtaminnkun Fragmin við blóðflagnafæð $50.000\text{--}100.000/\text{mm}^3$

Líkamsþyngd (kg)	Útreiknaður Fragmin skammtur (and-Xa a.e.)	Minnkadur Fragmin skammtur (and-Xa a.e.)	Meðalskammtaminnkun %
≤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

Skert nýrnastarfsemi: Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, skilgreind sem kreatínínmagn meira en þreföld eðlileg efri mörk, skal aðlaga Fragmin skammta til þess að viðhalda lækningalegri blóðþéttni sem er 1 and-Xa a.e./ml (á bilinu 0,5-1,5 and-Xa a.e./ml) mæld 4-6 klst. eftir inndælingu Fragmin. Ef gildi and-Xa er undir eða yfir lækningalegri blóðþéttni, skal auka eða minnka Fragmin skammta með því að nota eina sprautu og endurtaka mælingu á gildi and-Xa eftir 3-4 skammta. Þessar skammtabreytingar á að endurtaka þar til lækningalegri blóðþéttni and-Xa er náð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir dalteparini, öðrum léttum heparínum (low molecular mass), heparínum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Bráðar sáramyndanir eða blæðingar í meltingarvegi, blæðing í heila eða önnur virk blæðing.
- Bráður heilaáverki (insult).
- Alvarlegar blóðstorkuraskanir.
- Bráð (acute) eða meðalbráð (sub-acute) blóðsýkingarhjáðarþelbólgga (septic endocarditis).
- Áverkar eða skurðaðgerðir á miðtaugakerfi, í auga eða í eyra.
- Áður staðfest eða grunur um ónæmisblóðflagnafæð af flokki II af völdum heparíns.
- Vegna aukinnar blæðingarhættu mega sjúklingar sem fá samhliða háskammtameðferð með Fragmin (t.d. vegna meðferðar við bráðri segamyndun í djúpum bláæðum, blóðreki í lungum eða hvikulum kransæðasjúkdómi) ekki gangast undir mænu- eða utanbastsdeyfingu eða aðrar aðgerðir sem krefjast mænuástungu (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki má gefa lyfið í vöðva. Þegar sólarhringsskammtur af dalteparini fer yfir 5.000 a.e. skal forðast gjöf í vöðva með öðrum lyfjum vegna hættu á margúl.

Utanbasts-/mænudefying

Hjá sjúklingum sem eru í fyrirbyggjandi segavarnarmeðferð með léttum heparínum eða heparínóíðum er fyrir hendi hætta á margúl í utanbasti eða mænu við deyfingu á taugastofni (utanbasts-/mænu-

deyfing) eða mænustungu. Slíkt getur leitt til langvarandi eða varanlegrar lömunar. Hættan eykst við notkun utanbastsleggja til gjafar verkjalyfja og við samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á storkukerfi blóðsins, t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), blóðflöguhemlar eða önnur segavarnarlyf. Einnig virðist þessi hættu aukast við áverka eða endurtekna ástungu utanbasts eða mænu. Fylgjast verður ört með vísbendingum eða einkennum um skerta taugastarfsemi. Verði taugaskemmda vart er tafarlausrar meðferðar (aðgerð til að aflétta þrýstingi) þörf. Læknir verður að vega og meta hugsanlegan ávinning samanborið við áhættu áður en gripið er til taugastofnsdeyfingar hjá sjúklingum sem eru í blóðþynningarmeðferð sem fyrirbyggjandi gegn segamyndun (sjá kafla 4.3).

Eftir gjöf dalteparíns sem fyrirbyggjandi segavarnarmeðferðar eiga að líða 10-12 klukkustundir áður en utanbasts- eða mænuleggur er settur upp eða fjarlægður, en við stærri skammta af dalteparíni til meðferðar (t.d. 100-120 a.e./kg á 12 klukkustunda fresti eða 200 a.e./kg 1 sinni á sólarhring) eiga að líða 24 klukkustundir.

Ef læknir ákveður af klínískum ástæðum að gefa segavarnarlyf í tengslum við utanbasts- eða mænudeyfingu á að gæta ítrustu varúðar og fylgjast ört með einkennum áhrifa á taugakerfið, svo sem bakverkjum, áhrifum á skyn- eða hreyfitaugar (tilfinningaleysi og máttleysi í útlimum) og röskun á starfsemi þarma og þvagblöðru. Þjálfar á heilbrigðisstarfsfólk í að greina slík einkenni. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsfólk eða lækni ef slík einkenni koma fram.

Ekki hafa verið gerðar nægilegar rannsóknir til að meta öryggi og verkun Fragmin sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hjartalokum hjá sjúklingum með gervihjartalokur. Fyrirbyggjandi skammtar af Fragmin eru ekki nægilegir til að koma í veg fyrir segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur. Ekki er ráðlagt að nota Fragmin í þeim tilgangi.

Þegar um langtíma meðferð óstöðugs kransæðasjúkdóms, t.d. hjáveituaðgerð er að ræða skal íhuga að minnka skammta ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi (S-kreatínín > 150 míkromól/l).

Blæðingarhætta

Nota á Fragmin með varúð handa sjúklingum með t.d. blóðflagnafæð, blóðflagnagalla, alvarlega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, ómeðhöndlaðan háþrýsting, háþrýstings- eða sykursýkisjónukvilla og þekkt ofnæmi fyrir heparíni og/eða léttum heparínum. Sjúklinga sem fá háskammtameðferð með Fragmin, t.d. sjúklinga sem fá meðferð vegna bráðrar segamyndunar í djúpláæðum eða óstöðugs kransæðasjúkdóms, skal meðhöndla með varúð ef þeir hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð eða þar sem grunur er um aukna hættu á blæðingu.

Ekki er mælt með samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á storkukerfi blóðs, t.d. segaleysandi lyfja, annarra segavarnarlyfja, bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (NSAID), blóðflöguhemla eða dextrana, þar sem þau geta aukið segavörn dalteparíns. Gæta skal varúðar við tilteknar aðstæður þegar segavarnarmeðferð er breytt (sjá kafla 4.5).

Blóðflagnafæð

Mælt er með blóðflagnatalningu áður en meðferð með Fragmin hefst og reglulega meðan á henni stendur. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Fragmin hjá sjúklingum með ört versnandi eða svæsna blóðflagnafæð ($<100.000/\text{mm}^3$). Ef um slíkt ástand er að ræða er ráðlagt að framkvæma samloðunarpróf *in vitro*. Ef niðurstöður samloðunarprófsins er jákvætt eða ófullnægjandi, eða ef prófið er ekki framkvæmt, skal meðferð með Fragmin hætt (sjá kafla 4.3).

And-Xa gildi

Öllu jafna er ekki nauðsynlegt að fylgjast með segavarnandi verkun Fragmin, en slíkt þarf að meta hjá ákveðnum sjúklingahópum t.d. börnum, sjúklingum með nýrnabilun, mjög grönnum sjúklingum eða sjúklingum sem þjást af sjúkgri offitu, þunguðum konum eða sjúklingum með aukna hættu á blæðingu eða endurtekna segamyndun (rethrombosis).

Blóðkalíumhækkun

Heparín getur hamlað seytingu aldosteróns og leitt til blóðkalíumhækkunar, einkum hjá sjúklingum með sykursýki, langvinna nýrnabilun, fyrirbyggjandi efnaskiptasúr (metabolic acidosis), hækkad

kalíum í plasma eða sjúklingum sem fá meðferð með kalíumsparandi lyfjum. Hættan á blóðkalíum-hækkun virðist í réttu hlutfalli við meðferðarlengd, en er í flestum tilvikum afturkræf. Áður en heparín-meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur skal mæla kalíum í plasma, einkum ef meðferð varir lengur en í 7 sólarhringa.

Hjá sjúklingum sem eru í langvarandi blóðskilun og fá Fragmin þarf yfirleitt sjaldan að breyta skömmtum og því þarf sjaldan að mæla and-Xa gildi hjá þeim. Hjá sjúklingum í bráðri blóðskilun eru mörk ráðlagðra skammta þrengri og því á að fylgjast náið með and-Xa gildum.

Áhrif Fragmin til lengingar, í prófum á blóðstorkutíma, t.d. APTT og trombíntíma, eru hófleg og því eru þessi próf ekki hentug til mælinga.

Skammtaaukning í þeim tilgangi að lengja APTT getur leitt til ofskömmtunar og blæðinga (sjá kafla 4.9). Mælt er með því að mæla gildi and-Xa til að meta áhrifin.

Hjartadrep

Ef þverdrægt hjartavöðvadrep (transmural myocardial infarction) kemur fram hjá sjúklingum með hvikulan kransæðasjúkdóm, þ.e. hvikula hjartaöng og ógegndrægt hjartavöðvadrep án Q-takka myndunar má vera að segalosandi meðferð sé viðeigandi. Það þýðir ekki að hætta þurfi dalteparín-meðferðinni, en samhliða notkun dalteparíns og segalosandi meðferðar eykur hættu á blæðingum.

Önnur segavarnarlyf í stað Fragmin

Ósundurgreint (unfractionated) heparín, önnur létt heparín eða samtengdar fjölsykrur geta ekki komið í stað Fragmin (einingu fyrir einingu), þar sem þessi lyf hafa mismunandi eiginleika og skammta-ráðleggingar eru mismunandi. Það er t.d. munur á þeim hráefnum sem eru notuð, framleiðsluferlinu, eðlis-efnafræðilegum, líffræðilegum og klínískum eiginleikum. Þetta þýðir því einnig lífefnafræðilegan mismun og mismunandi skömmtun og hugsanlega einnig mun hvað varðar klíníska verkun og öryggi. Því er brýnt að fylgt sé sértækum ráðleggingum fyrir hvert einstakt lyf.

Börn

Mæla á gildi and-Xa meðan meðferð með lyfinu er hafin og eftir allar breytingar á skammtastærð (sjá kafla 4.2).

Engin gögn liggja fyrir um börn með stökkasega (cerebral vein and sinus thrombosis) með sýkingu í miðtaugakerfi. Meta á blæðingarhættu vandlega áður en meðferð með dalteparíni er hafin og meðan á henni stendur.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar (einkum sjúklingar ≥ 80 ára) geta verið í aukinni hættu á blæðingarfylgikvillum í meðferð með ráðlögðum skömmtum. Náð eftirlit er ráðlagt.

Ofnæmisviðbrögð

Nálarhlífín á áfylltum sprautum með Fragmin getur innihaldið latex (náttúrulegt gúmmí), sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum með ofnæmi fyrir latex.

Hjálprefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Hægt er að þynna lyfið frekar með lausnum sem innihalda natríum (sjá kafla 4.2 og 6.6) og þarf að hafa það í huga varðandi heildarmagn af natríum úr öllum uppsprettum sem sjúklingurinn fær.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem auka verkun dalteparins

Samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á storkukerfi blóðs, t.d. segaleysandi lyf, önnur segavarnarlyf, asetýlsalisýlsýra, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), glýkóprótein (GP) IIb/IIIa-viðtaka-hemlar, mótEfni K-vítamíns og dextrón geta aukið segavörn dalteparins (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf dalteparina og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) eða háskammta asetýlsalisýlsýru hjá sjúklingum með nýrnabilun þar sem bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og asetýlsalisýlsýra (verkjastillandi og bólgueyðandi) draga úr myndun æðavíkkandi prostaglandína og draga þar með úr blóðstreymi um nýru og útskilnað um nýru.

Engu að síður eiga sjúklingar með hvikulan kransæðasjúkdóm, þ.e. hvikula hjartaöng og ógegndrægt hjartavöðvadrep án Q-takka myndunar, að nota lágskammta asetýlsalisýlsýru til inntöku, nema slíkt sé sérstök frábending.

Lyf sem draga úr verkun dalteparins

Samhliða notkun dalteparins og andexanet alfa getur dregið úr verkun dalteparins. Sýnt hefur verið fram á að andexanet alfa, storkubáttur Xa úr mönnum framleiddur með erfðatækni, sem notað er til að snúa við segavarnandi áhrifum apixabans og rivaroxabans, binst við heparínbundið and-trombín III (ATIII) og dregur þannig úr segavarnandi áhrifum dalteparins.

Þar sem greint hefur verið frá milliverkunum milli heparína og gjöf nítróglýseríns í bláæð, háskammta penisillíns, súlfínprázóns, próbenacíðs, etacrínsýru, æxlishefjandi lyfja, kíníns, andhistamína, digitalis, tetrasýklína, tóbaksreykinga og askorbínsýru er ekki hægt að útiloka milliverkanir með dalteparini.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dalteparin fer ekki yfir fylgju. Ekkert bendir til að meðferð móður með léttum heparínum hafi áhrif á fósturvísi eða fóstur. Óhætt er að nota Fragmin á meðgöngu ef tilefni er til.

Birtar hafa verið lýsingar fleiri en 2.000 sjúkdómstilfella (rannsóknir, lýsingar á tengdum tilvikum og skýrslur) þar sem þunguðum konum hefur verið gefið dalteparin. Í samanburði við ósundurgreint heparín leiðir það til minni blæðingartilhneigingar og minni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar. Í stærstu framskyggnu rannsókninni, „Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity“ (ETHIG), var þungunartengd áhættuflokkun (lítill, mikil eða mjög mikil hættu á segareki í bláæðum) rannsökuð hjá 810 þunguðum konum sem fengu daglega skammta sem námu 50-150 a.e./kg líkamsþyngdar (í einstökum rannsóknum allt að 200 a.e./kg líkamsþyngdar að hámarki). Þó liggja aðeins fyrir takmarkaðar niðurstöður úr slembiröðuðum rannsóknum á notkun léttra heparínlyfja hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt fram á að dalteparin hafi vanskapandi áhrif eða eitiráhrif á fóstur (sjá kafla 5.3).

Alls ekki má nota mænudeyfingu í fæðingu handa mæðrum sem eru á háskammtameðferð með segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.3). Ráðlagt er að gæta ítrustu varúðar við meðferð sjúklinga í aukinni blæðingarhættu, svo sem konum í kringum barnsburð (sjá kafla 4.4). Helmingunartími dalteparins hefur mælst 4-5 klst. hjá konum á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Komið hefur fyrir að meðferð með fullum segavarnarskammti af léttu heparíni hefur brugðist hjá þunguðum konum með gervihjartalokur. Ekki hafa verið gerðar nægilegar rannsóknir á notkun Fragmin hjá þunguðum konum með gervihjartalokur.

Brjóstagjöf

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað dalteparins í brjóstamjólk. Lítið magn dalteparinnatríums fer yfir í brjóstamjólk. Í rannsóknum hafa and-Xa gildi mælst 2-8% af plasmabéttni í brjóstamjólk (15 konur, 3.-5. dagur brjóstagjafar, 2-3 klukkustundum eftir gjöf dalteparins undir húð). Frásög léttra heparína eftir inntöku er ákaflega lágt, en ekki er vitað hvort það hafi klíniska þýðingu.

Blóðþynning hjá brjóstmylkingi er ólíkleg, en einungis skal nota dalteparin hjá konum með barn á brjósti ef brýna nauðsyn ber til.

Frjósemi

Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til að dalteparin hafi áhrif á frjósemi. Í dýrarannsóknum sáust ekki áhrif á frjósemi, mökun eða þroskun fyrir eða eftir fæðingu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fragmin hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Um það bil 3% sjúklinga sem höfðu fengið fyrirbyggjandi meðferð með dalteparini greindu frá aukaverkunum.

Blóð og eitlar Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Ónæmisblóðflagnafæð (flokkur II) af völdum heparíns með eða án blóðreks í slagæð og/eða bláæð eða fylgikvillum segareks. Afturkræf blóðflagnafæð sem ekki er ónæmismiðluð (flokkur I).
Ónæmiskerfi Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Ofnæmisviðbrögð. Bráðaofnæmislík viðbrögð.
Taugakerfi Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Innankúpublæðing ¹ (í sumum tilvikum banvæn).
Æðar Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Blæðing ¹ .
Meltingarfæri Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Aftan skinublæðing (í sumum tilvikum banvæn).
Lifur og gall Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Tímabundin, væg til í meðallagi mikil hækkun á lifrartransamínösum (ASAT, ALAT).
Húð og undirhúð Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) Mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Hárlos. Húðdrep. Útbrot.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Margúll undir húð á stungustað, verkir á stungustað.
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Utanbasts- eða mænumargúll.

¹Blæðingar eru skammtaháðar. Flestar blæðingar eru vægar. Alvarlegar blæðingar hafa komið fyrir og einstaka sinnum leitt til dauða.

Heparín getur hamlað seytingu aldósteróns og leitt til of mikillar þéttni kalíums í blóði. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur þéttni kalíums hækkað svo mikið að það skipti máli klínískt, einkum hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun og sykursýki (sjá kafla 4.4).

Langtíma meðferð með heparíni hefur verið tengd hættu á beinþynningu. Þó slík áhrif hafi ekki sést við notkun dalteparíns er ekki hægt að útiloka hættu á beinþynningu.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu:

Blóð og eitlar: Ónæmisblóðflagnafæð (flokkur II) af völdum heparíns með eða án fylgikvillum segareks.

Ónæmiskerfi: Bráðafnæmisviðbrögð.

Taugakerfi: Greint hefur verið frá innankúpublæðingum, í sumum tilvikum banvænum.

Æðar: Blæðingar (allar gerðir), í sumum tilvikum banvænar.

Meltingarfæri: Greint hefur verið frá aftan skinublæðingum, í sumum tilvikum banvænum.

Húð og undirhúð: Húddrep, útbrot.

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar: Mænu- eða utanbasts margúll.

Börn

Gert er ráð fyrir að tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana sé með svipuðum hætti hjá börnum og fullorðnum. Öryggi Fragmin við langtímanotkun er ekki ljóst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Blæðingafylgikvillar.

Meðferð

Prótamín (1 mg) getur hamið segavörn dalteparinnatríums. Lenging storkutíma í plasma hverfur að fullu en verkun and-Xa verður u.þ.b. 25-50%. 1 mg af prótamíni hemur áhrif 100 and-Xa alþjóðaeininga af dalteparinnatríum.

Prótamín hefur hamlandi verkun á grunnstorkukerfi blóðs (primary hemostasis) og einungis skal nota það í neyðartilvikum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, heparín-hópurinn. ATC-flokkur: B 01 AB 04.

Dalteparinnatriúm er létt (low molecular mass) heparín sem unnið er úr slímu svína og sameindarþunginn er að meðaltali 5.000.

Segavörn dalteparinnatriúms stafar af því að það eykur hömlun á storkupætti Xa og trombíni með aðstoð andtrombíns.

Dalteparinnatriúm eykur hömlun storkupáttar Xa hlutfallslega meira en það lengir APTT.

Dalteparinnatriúm hefur minni áhrif en heparín á starfsemi blóðflagna og samloðun blóðflagna og hefur því aðeins óveruleg áhrif á grunnstorkukerfi blóðs (primary hemostasis).

Talið er að hluti segavarnar dalteparinnatriúms verði vegna áhrifa á æðaveggi eða fibrínleysandi kerfið.

Börn

Meðhöndlun bláæðasegareks með einkennum hjá börnum

Í opinni, fjölsetra 2. stigs klínískri rannsókn var lagt mat á 38 sjúklinga á barnsaldri með hlutlæga greiningu bráðrar segamyndunar í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegareks (24 drengir; 14 stúlkur) sem skipt var í 5 aldurshópa, með krabbamein (N=26) eða án krabbameins (N=12). Alls luku 26 sjúklingar rannsókninni, en 12 sjúklingar hættu þátttöku fyrr en til stóð (4 sjúklingar vegna aukaverkana, 3 sjúklingar drógu samþykki til baka og 5 sjúklingar hættu þátttöku af öðrum ástæðum). Sjúklingarnir fengu meðferð með dalteparíni tvisvar á sólarhring í allt að 3 mánuði, upphafsskammtar fóru eftir aldri og líkamsþyngd og skammtabreytingar voru í 25 a.e./kg þrepum. Verkun meðferðarinnar varðandi hvort segamyndunin gekk til baka, versnaði, batnaði til fulls eða hélst óbreytt var metin með myndgreiningu við skimun fyrir inntöku í rannsóknina og við lok rannsóknarinnar. Þegar rannsókninni lauk (N=34) hafði segamyndunin batnað til fulls hjá 21 sjúklingi (61,8%), gengið til baka hjá 7 sjúklingum (20,6%), haldist óbreytt hjá 2 sjúklingum (5,9%), en ekki versnað hjá neinum sjúklingi; ekki lágu fyrir gögn um 4 sjúklinga (11,8%) fyrir þessa greiningu. Auk þess kom fram nýtt tilvik segamyndunar í djúplægum bláæðum hjá einum sjúklingi (2,9%) meðan á rannsókninni stóð.

Miðgildi skammta af dalteparíni (a.e./kg) sem þurfti til að ná lækningalegum and-Xa gildum (0,5 til 1,0 a.e./ml) á 7 daga skammtastillingartímabilinu eru sýnd í töflu 5. Lækningaleg and-Xa gildi (0,5 til 1,0 a.e./ml) náðust innan 2,6 daga (meðaltal). Meðal blæðingatilvika hjá sjúklingum sem fengu a.m.k einn skammt af rannsóknarlyfinu (N=38) voru 1 meiri háttar blæðingatilvik (2,6%); ekkert klínískt mikilvægt blæðingatilvik sem ekki var meiri háttar (0%) og 16 minni háttar blæðingatilvik (42,1%); 14 sjúklingar (36,8%) fengu engar blæðingar.

Tafla 5 – Miðgildi viðhaldsskammta af dalteparíni (a.e./kg) eftir skammtastillingu (í 25 a.e./kg þrepum) sem tengdust lækningalegum and-Xa gildum (0,5 til 1,0 a.e./ml) eftir aldurshópum (N=34)

Aldurshópur	N	Miðgildi skammta (a.e./kg)
0 til allt að 8 vikna	0	N/A
8 vikna eða eldri og allt að 2 ára	2	208
2 ára eða eldri og allt að 8 ára	8	128
8 ára eða eldri og allt að 12 ára	7	125
12 ára eða eldri og allt að 19 ára	17	117

Í framskygggnri, fjölsetra, slembiraðaðri klínískri samanburðarrannsókn var lagt mat á lengd meðferðar við segamyndun hjá 18 börnum og unglingum (0 til 21 árs) sem fengu segavarnarmedferð með dalteparíni tvisvar á sólarhring og ákvarðað hve stóran skammt af dalteparíni þyrfti á hvert kílógramm líkamsþyngdar til að ná and-Xa gildum á bilinu 0,5-1,0 a.e./ml 4-6 klukkustundum eftir gjöf skammts, eftir aldurshópum (fyrir fram skilgreindir sem ungbörn < 12 mánaða, börn 1-< 13 ára og unglingar 13-< 21 árs).

Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að miðgildi (bil) lækningalegra skammta fyrir hvern aldurshóp voru sem hér segir: ungbörn (n=3), 180 a.e./kg (146-181 a.e./kg); börn (n=7), 125 a.e./kg (101-175 a.e./kg); og unglingar (n=8), 100 a.e./kg (91-163 a.e./kg).

Í afturskyggnri greiningu var farið yfir klínískan árangur og rannsóknaniðurstöður við fyrirbyggjandi meðferð gegn og meðferð við bláðasegareki með dalteparíni hjá börnum (0-18 ára) á einni heilbrigðisstofnun (Mayo Clinic) frá 1. desember 2000 til og með 31. desember 2011.

Farið var yfir meðferðargögn alls 166 sjúklinga, þ.m.t. 116 sjúklinga sem fengu fyrirbyggjandi skammta af dalteparíni og 50 sjúklinga sem fengu meðferðarskammta. Meðal þeirra 50 sjúklinga sem fengu meðferðarskammta, einu sinni eða tvisvar á sólarhring, voru 13 sjúklingar yngri en 1 árs og 21 sjúklingur með illkynja sjúkdóma. Niðurstöðurnar sýndu að sjúklingar yngri en 1 árs þurftu marktækt stærri skammta miðað við líkamsþyngd til að ná lækningalegum and-Xa gildum en börn (1-10 ára) og unglingar (> 10-18 ára) (meðalskammtur í einingum/kg/sólarhring; 396,6 borið saman við 236,7 og 178,8, í þeirri röð, $p < 0,0001$).

Af þeim 50 börnum sem fengu meðferð í þessari afturskyggnu rannsókn voru 17 ungbörn yngri en 2 ára (meðalaldur 6 mánuðir; 10/17 voru karlkyns). Flest ungbörn (12/17) fengu skammt tvisvar á sólarhring og var miðgildi upphafsskammta af dalteparíni 151 a.e./kg; (á bilinu 85 – 174 a.e./kg); 5 ungbörn fengu svipaða skammtastærð einu sinni á sólarhring. Þessi 17 ungbörn fengu meðferð í 1 til 3 mánuði (miðgildi 2 mánuðir) og gekk bláðasegarek til baka hjá 82%; engir bláðingafylgikvillar eða aukaverkanir tengdar dalteparíni komu fram.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn bláðasegareki hjá börnum

Í framskyggnri rannsókn (Nohe *et al.* 1999) var lagt mat á verkun, öryggi og tengsl milli skammta af dalteparíni og and-Xa virkni í plasma við fyrirbyggjandi meðferð gegn og meðferð við segamyndun í slagæðum og bláæðum hjá 48 sjúklingum á barnsaldri (32 drengir, 16 stúlkur; á aldri frá því að vera 31 viku fyrirburi og allt að 18 ára). Átta börn með áhættuþætti fyrir segamyndun (offitu, skort á próteini C, krabbamein) fengu dalteparín til fyrirbyggjandi meðferðar vegna kyrrsetningar og 2 börn fengu fyrirbyggjandi meðferð vegna mikillar áhættu eftir hjartaskurðaðgerð (hópur I). Þrjátíu og sex börn fengu dalteparín til meðferðar við segamyndun í slagæð eða bláæð (hópar II-IV). Í meðferðarhópnum fengu 8/36 börnum (22%) meðferð með dalteparín til að koma í veg fyrir endurlökun æða eftir árangursríka segaleysingarmeðferð (hópur II), 5/36 börnum (14%) eftir árangurslausu lakari segaleysingarmeðferð með rtPA eða úrókínasa (hópur III) og 23/36 börnum (64%) fengu meðferð gegn segamyndun vegna frábendinga við segaleysandi meðferð (hópur IV).

Í rannsókninni þurftu þeir 10 sjúklingar sem fengu fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun með dalteparíni viðhaldsskammta sem námu 95 ± 52 a.e./kg undir húð einu sinni á sólarhring til að ná and-Xa gildum á bilinu 0,2 til 0,4 a.e./ml á 3 til 6 mánaða tímabili. Engin segamyndunartilvik komu fram hjá þeim 10 sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun.

5.2 Lyfjahvörf

Börn

Lyfjahvörf dalteparíns sem dælt var tvisvar á sólarhring undir húð og mælt sem and-storkupáttar Xa virkni voru skilgreind hjá 89 sjúklingum á barnsaldri, með eða án krabbameins, í tveimur klínískum rannsóknum og einni áhorfsrannsókn. Lyfjahvörfum dalteparíns var lýst með eins hólfs líkani með línulegu frásogi og brotthvarfi og eru lyfjahvarfabreytur sýndar í töflu 6. Eftir leiðréttingu fyrir líkamsþyngd minnkaði úthreinsun (CL/F) með aldri, en dreifingarrúmmál við jafnvægi (Vd/F) hélst svipað. Meðalgildi helmingunartíma brotthvarfs hækkaði með aldri.

Tafla 6 – Lyfjahvarfabreytur dalteparíns hjá börnum

Breyta	Frá fæðingu til < 8 vikna	≥ 8 vikna til < 2 ára	≥ 2 ára til < 8 ára	≥ 8 ára til < 12 ára	≥ 12 ára til < 19 ára
Fjöldi sjúklinga (N)	6	13	14	11	45
Miðgildi aldurs (bil) (ár)	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)
Meðaltal (SD) CL/F (ml/klst/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Meðaltal (SD) Vd/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Meðaltal (SD) $t_{1/2\beta}$ (klst)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL=úthreinsun; F=Algert aðgengi; SD=staðalfrávik; $t_{1/2\beta}$ =helmingunartími brotthvarfs; V_d=dreifingarrúmmál.

Helmingunartími er 2 klst. eftir inndælingu í bláæð og 3-4 klst. eftir inndælingu undir húð. Aðgengi eftir inndælingu undir húð er um það bil 90% og lyfjahvörf eru að mestu óháð skammti.

Hjá sjúklingum með þvageitrun (uraemic) er helmingunartíminn lengri. Brotthvarf dalteparinnatríum verður einkum um nýru.

Í stórrí klínískri rannsókn var 672 krabbameinssjúklingum með bláæðasegarek með einkennum, slembiraðað í annaðhvort dalteparinhóp (dalteparin 200 a.e./kg á sólarhring í 30 daga fylgt eftir með dalteparin 150 a.e./kg á sólarhring í 5 mánuði) eða í hóp sem fékk hefðbundna blóðþynningarmeðferð til inntöku (dalteparin 200 a.e./kg á sólarhring í 5-7 daga ásamt K-vítmínblökka frá öðrum degi í 6 mánuði). Hjá sjúklingum í fyrri hópnum var hlutfallsleg áhættuminnkun á endurteknu bláæðasegareki um 52%. Þegar blæðingar voru skoðaðar kom í ljós að áhættuaukning á alvarlegum blæðingum jókst ekki marktækt, fyrsta mánuð meðferðar í fyrri hópnum samanborið við hópinn sem fékk hefðbundna blóðþynningarmeðferð en engin aukning varð á 6 mánuðum heildarmeðferðarinnar. Þegar allar blæðingar (bæði meiri- og minniháttar) voru skoðaðar reyndist ekki vera marktæk aukning þeirra hjá hópnum sem fékk hefðbundna blóðþynningarmeðferð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturvekanir dalteparinnatríums eru umtalsvert minni en heparíns. Eina marktæka verkunin sem kom fram í rannsóknum á eiturvekunum eftir inndælingu stórra skammta undir húð var staðbundin blæðing á stungustað.

Blæðingarnar eru skammtaháðar, bæði hvað varðar tíðni og umfang, en uppsöfnuð áhrif eru engin.

Blæðingarnar endurspeglast í skammtaháðum breytingum á segavörn metinni sem APTT og - and-Xa virkni.

Dalteparinnatríum veldur ekki meiri beinrýrnun en heparín, því jafngildir skammtar hafa sýnt sambærilega verkun.

Forklínískar upplýsingar leiða ekki í ljós neinar eiturvekanir á líffæri, óháð íkomuleið, skammti og meðferðarlengd. Þess hefur ekki orðið vart að Fragmin valdi stökkbreytingum, hafi eiturvekanir á fóstur eða valdi fósturskemmdum. Ekki hefur heldur orðið vart áhrifa á æxlunargetu eða þroska á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu (peri- and postnatal).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð. Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust, nema það hafi verið opnað og blandað við aðstæður sem koma í veg fyrir örverumengun. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluaðstæður þess við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stungulyf, lausn, í áfylltum stakskammtasprautum (gler af tegund I) með nálarhlíf (gúmmí), stimpli (klóróbútýlgúmmí) og stimpilstöng (pólýprópýlen eða pólýstýren) og nálarvörn til öryggis. Nálarhlífir getur innihaldið latex (sjá kafla 4.4).

Fragmin 12.500 and-Xa a.e./ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn
Sprautustærðin er 0,2 ml sem samsvarar **2.500 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu.
Fáanlegt í pakkningum með 5, 10, 25 eða 100 stk.

Fragmin 25.000 and-Xa a.e./ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn
Sprautustærðin er eftirfarandi:

- 0,2 ml sem samsvarar **5.000 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu
 - 0,3 ml sem samsvarar **7.500 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu
 - 0,4 ml sem samsvarar **10.000 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu
 - 0,5 ml sem samsvarar **12.500 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu
 - 0,6 ml sem samsvarar **15.000 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu
 - 0,72 ml sem samsvarar **18.000 and-Xa a.e.** skammti í hverri sprautu
- Fáanlegt í pakkningum með 5, 10, 25 eða 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þegar nauðsynlegt er að þynna Fragmin í 2.500 a.e./ml er hægt að þynna það með natríumklóríðlausn (9 mg/ml) eða glúkósalausn (50 mg/ml) til innrennslis, í glerglösum eða plastílátum. Þynningartafla er í kafla 4.2.

Ráðlagt er að nota lausnina tafarlaust eftir þynningu (sjá kafla 6.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Fragmin eru í kafla 3 í fylgiseðlinum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

2.500 and-Xa a.e.: IS/1/15/075/01
5.000 and-Xa a.e.: IS/1/15/082/01
7.500 and-Xa a.e.: IS/1/15/083/01
10.000 and-Xa a.e.: IS/1/15/084/01
12.500 and-Xa a.e.: IS/1/15/085/01
15.000 and-Xa a.e.: IS/1/15/086/01
18.000 and-Xa a.e.: IS/1/15/087/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. janúar 1993.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. september 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. október 2025.