

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

### **Fragmin 5.000 IE/0,2 ml, oplossing voor injectie**

Iedere wegwerpspuit van 0,2 ml bevat 5.000 IE (anti-Xa) dalteparinenatrium

### **Fragmin 18.000 IE/0,72 ml, oplossing voor injectie**

Iedere wegwerpspuit van 0,72 ml bevat 18.000 IE (anti-Xa) dalteparinenatrium  
dalteparinenatrium

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Fragmin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

## **1. WAT IS FRAGMIN EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**

Fragmin behoort tot de groep van laagmoleculair gewicht heparines. Deze groep stoffen verlaagt, wanneer er een verhoogd risico is op het ontstaan van bloedstolsels, de neiging van het bloed om te stollen.

- Fragmin kan worden gebruikt om na een operatie het risico op bloedstolsels in de bloedvaten te verminderen (hiervoor kunnen de wegwerpspuiten (2.500 IE/0,2ml en 5.000 IE/0,2 ml) worden gebruikt).
- Fragmin kan worden gebruikt om bij patiënten die het bed moeten houden ten gevolge van een acute ziekte, waaronder onvoldoende functioneren van het hart, acute stoornis in de ademhaling, ernstige infectie of acute reumatische aandoeningen, de kans op bloedstolsels in de bloedvaten te verminderen (hiervoor kan de wegwerpspuit van 5.000 IE/0,2 ml worden gebruikt).
- Fragmin kan worden gebruikt voor de behandeling van patiënten bij wie een stolsel in de aderen, waaronder de longslagader, is ontstaan (hiervoor kunnen de wegwerpspuiten worden gebruikt).
- Fragmin kan worden gebruikt wanneer u kort geleden plotseling last kreeg van nieuwe of verergerde pijn op de borst (instabiele angina pectoris) (hiervoor kunnen de wegwerpspuiten met 5.000 en 7.500 eenheden worden gebruikt).
- Fragmin kan worden gebruikt voor de behandeling van kankerpatiënten met vaste tumoren bij wie een stolsel tot afsluiting van een bloedvat heeft geleid. Tevens kunnen kankerpatiënten met vaste tumoren langdurig met Fragmin worden behandeld om te voorkomen dat deze bloedvatafsluiting terugkeert.

## **2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent overgevoelig voor andere heparines. Dit kan zich bijvoorbeeld uiten in een tekort aan bloedplaatjes veroorzaakt door heparinegebruik.
- U heeft bloedingen in de maag of darmen ten gevolge van maagzweren, gezwellen, een scheurtje in het middenrif of diverticulose (uitstulpingen in de darmen).
- U heeft een hersenbloeding gehad.
- U heeft een verhoogde bloeddruk.
- U heeft netvliesbeschadigingen als gevolg van een te hoge bloeddruk of diabetes.
- U heeft bloedingen als gevolg van ernstige stollingsstoornissen of een tekort aan bloedplaatjes.
- U lijdt aan een acute of subacute bacteriële ontsteking van het hart.
- U heeft letsels of u bent geopereerd aan de hersenen, het ruggenmerg, de oren of de ogen.

Fragmin mag niet in hoge doseringen worden gegeven wanneer u wordt verdoofd door middel van een injectie in de rug of door middel van een andere plaatselijke verdoving.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Wanneer u een ruggenprik krijgt terwijl u behandeld wordt met een heparine zoals Fragmin, loopt u kans een bloeding te ontwikkelen op de plaats van de prik. In sommige gevallen kan dit een verlamming tot gevolg hebben. Wanneer u een dergelijke bloeding ontwikkeld heeft, zal uw arts u nauwlettend in de gaten houden. Als u verschijnselen of symptomen zoals rugpijn, een dof gevoel of zwakte in de onderste ledematen en problemen met uw darm- of blaasfunctie heeft moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Fragmin moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden wanneer u lever- of nierfunctiestoornissen heeft. Dit geldt tevens als u lijdt aan hoge bloeddruk die niet goed onder controle te krijgen is of als u lijdt aan aandoeningen waarbij bloedingen op kunnen treden.
- Fragmin mag niet in een spier worden ingespoten. Vanwege het risico op bloedingen moet toediening van andere geneesmiddelen in een spier vermeden worden bij hogere doseringen van Fragmin.
- Uw arts zal, indien hij of zij dit nodig vindt, voor de behandeling uw bloedplaatjes tellen en dit van tijd tot tijd controleren.
- Fragmin in hoge doseringen die nodig zijn voor de behandeling van een trombosebeen of voor een stolsel in het hart of een longslagader, moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden wanneer u onlangs een operatie heeft ondergaan of een aandoening heeft die het risico op bloeding verhoogt.
- Wanneer u langdurig wordt behandeld voor aandoeningen aan de bloedvaten van uw hart en u heeft een verminderde nierfunctie, kan het nodig zijn om de dosis van Fragmin te verlagen.
- Wanneer patiënten met nieuwe of verergerde pijn op de borst een hartinfarct krijgen, kan het nodig zijn om geneesmiddelen toe te dienen die stolsels kunnen oplossen (trombolitica). De behandeling met Fragmin hoeft dan niet gestopt te worden. Wel moet men rekening houden met een toegenomen bloedingsneiging.
- Wanneer u een ernstig gestoorde nierfunctie heeft, een kind bent, ondergewicht of ernstig overgewicht heeft, zwanger bent of een verhoogde kans op bloedingen of het krijgen van bloedstolsels hebt, kan het nodig zijn dat uw arts uw bloed controleert.
- Door behandeling met dit middel loopt u een risico op te veel kalium in uw bloed, met name als u diabetes mellitus, chronisch nierfalen of een te lage zuurgraad van uw bloed (metabole acidose) heeft, of als u kaliumsparende medicijnen (bepaalde plaspillen) inneemt. Uw arts kan daarom beslissen om voor en tijdens de behandeling met dit middel de kaliumspiegel in uw bloed te controleren.
- Wanneer u een hartklepprothese heeft, moet u dit aan uw arts vertellen.
- Wanneer u al wat ouder bent (met name 80 jaar of ouder) heeft u een verhoogd risico op problemen bij bloedingen. Uw arts zal u waarschijnlijk nauwlettend controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Doseringsaanbevelingen bij kinderen zijn gebaseerd op klinische ervaring; er zijn beperkte gegevens uit klinische studies, die uw arts zullen helpen bij het berekenen van de Fragmindosis.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fragmin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Een wisselwerking met de volgende geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten:

De werking van Fragmin kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden, zoals:

- middelen die het samenklonteren van bloedplaatjes remmen, bijvoorbeeld GP-IIb/IIIa-receptorantagonisten,
- middelen die de werking van vitamine K tegengaan (vitamine K-antagonisten),
- middelen die bloedstolsels kunnen oplossen (trombolitica),
- bepaalde bloedplasma vervangende middelen (dextranen),
- middelen die de vorming van zweren bevorderen, zoals corticosteroiden.

Bepaalde ontstekingsremmende middelen die een pijnstillend effect hebben (NSAID's), zoals fenylbutazon, indometacine en acetylsalicylzuur (aspirine), kunnen, als deze in hoge doseringen gebruikt worden, de werking van Fragmin versterken. Patiënten met nierfalen moeten extra voorzichtig zijn als Fragmin met een hoge dosis van (één of meer van) deze middelen gebruikt wordt.

Bij patiënten met plotseling optredende pijn op de borst (instabiele angina of non-Q-wave infarct) die worden behandeld met Fragmin, wordt de behandeling vaak gecombineerd met een lage dosis acetylsalicylzuur (aspirine).

De volgende middelen kunnen de werking van Fragmin versterken:

- sulfinpyrazon (geneesmiddel gebruikt bij jicht),
- probenecide (geneesmiddel gebruikt bij jicht),
- etacrynezuur (een plaspil),
- middelen die als chemotherapie worden gegeven,
- hoge doses penicilline (een bepaald antibioticum).

De volgende middelen kunnen de werking van Fragmin verminderen:

- nitroglycerine (een middel om uw bloedvaten te verwijden) als dit via uw bloedvaten aan u wordt toegediend,
- bepaalde middelen tegen allergie (antihistaminica),

- digoxine,
- tetracyclines (bepaalde antibiotica),
- vitamine C.

Ook kan het roken van tabak de werking van Fragmin verminderen.

Het is mogelijk dat Fragmin een wisselwerking heeft met het volgende geneesmiddel:

- kinine (middel tegen malaria).

### Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Onderzoek in de laatste 6 maanden van de zwangerschap heeft aangetoond dat dalteparine de placenta niet passeert en dat er geen verhoogde bloedingsneiging bij de pasgeborenen is. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Als het noodzakelijk is kan Fragmin tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Verdoving door middel van een injectie in de rug (epidurale anesthesie) is tijdens een bevalling niet toegestaan bij vrouwen die worden behandeld met hoge doses stoffen die de bloedstolling vertragen, zoals Fragmin.

De veiligheid van Fragmin bij zwangere vrouwen met een kunstmatige hartklep is niet aangetoond.

Fragmin komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Fragmin mag tijdens de periode van het geven van borstvoeding alleen worden gebruikt als de voordelen voor de moeder opwegen tegen het mogelijke risico voor de zuigeling.

Er zijn geen nadelige effecten van dalteparine op de vruchtbaarheid bekend.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Fragmin op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

## 3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiters of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met de producten in deze bijsluiters, echter er zijn ook producten met een andere sterkte beschikbaar.

### Dosering en wijze van gebruik

*Ter voorkoming van stolsels na een operatie:*

(Hiervoor wordt de wegwerpspuiten (2.500 IE/0,2 ml en 5.000 IE/0,2 ml) gebruikt.)

#### Bij algemene chirurgische operaties:

Een tot twee uur voor de operatie worden 2.500 eenheden onderhuids toegediend, vervolgens iedere dag 2.500 eenheden onderhuids, totdat u weer uit bed mag, normaal gedurende vijf tot zeven dagen, soms gedurende langere tijd.

Patiënten met gezwellen of andere stollingsverhogende risicofactoren kunnen het volgende schema gebruiken:

#### Bij operaties met verhoogd stollingsrisico:

De avond voorafgaande aan de operatie worden 5.000 eenheden onderhuids toegediend, vervolgens iedere avond 5.000 eenheden onderhuids, totdat u weer uit bed mag, normaal gedurende vijf tot zeven dagen, soms gedurende langere tijd.

Ook het volgende toedieningsschema is mogelijk: een tot twee uur voor de operatie 2.500 eenheden onderhuids en 12 uur na de operatie 2.500 eenheden onderhuids. Vervolgens iedere morgen 5.000 eenheden onderhuids.

#### Bij heupoperaties:

Uw dokter kan ertoe besluiten om u na de operatie gedurende vijf weken (of langer) met Fragmin te behandelen.

Fragmin kan volgens één van in onderstaande tabel weergegeven toedieningsschema's worden toegediend.

Tijdstip van eerste dosis dalteparine	Dosis dalteparine die onderhuids wordt gegeven			Periode na de operatie
	10 tot 14 uur voor de operatie	1-2 uur voor de operatie	4-8 uur na de operatie <sup>1</sup>	
Start voor de operatie – De avond voor de operatie <sup>2</sup>	5.000 IE	...	5.000 IE	Iedere dag 5.000 IE
Start voor de operatie – Op de dag van de operatie	...	2.500 IE	2.500 IE <sup>3</sup>	Iedere dag 5.000 IE
Start na de operatie	...	...	2.500 IE <sup>3</sup>	Iedere dag 5.000 IE

Afkortingen: IE = Internationale Eenheid

<sup>1</sup> Of later, als uw arts daartoe besluit.

<sup>2</sup> Er moet ongeveer 24 uur zitten tussen de toedieningen.

<sup>3</sup> Er moet minimaal 6 uur zitten tussen deze dosis en de dosis die wordt gegeven op de eerste dag van de periode na de operatie.

Uw arts zal bij de keuze van het toedieningsschema een afweging maken tussen het risico van vorming van bloedstolsels en het risico van het optreden van bloedingen. Het starten met Fragmin voor de operatie kan het risico van vorming van bloedstolsels verlagen ten opzichte van het starten na de operatie. Maar het kan ook het risico van bloedingen doen toenemen.

*Ter voorkoming van stolsels in de aderen van patiënten die door een plotselinge aandoening het bed moeten houden (immobiel zijn):*

(Hiervoor wordt de wegwerpspuit van 5.000 IE/0,2 ml gebruikt.)

Onderhuids 5000 eenheden toedienen. Eenmaal per dag gedurende 12 tot 14 dagen of langer tot de patiënt weer uit bed mag of kan (mobiel is).

*Ter behandeling van stolsels in de aderen, waaronder de longslagader:*

(Hiervoor worden de wegwerpspuiten gebruikt)

Bij toediening eenmaal daags:

Onderhuids 200 eenheden per kg lichaamsgewicht eenmaal daags, maximaal 18.000 eenheden per keer.

Bij toediening tweemaal daags:

Onderhuids 100 eenheden per kg lichaamsgewicht tweemaal daags bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico. Wanneer u een toegenomen risico heeft op bloedingen of bloedstolselvorming, kan uw arts, als hij of zij dat nodig vindt, uw behandeling nauwlettend volgen (zie rubriek 2).

Gelijktijdig gebruik van andere antistollingsmiddelen is mogelijk. De behandeling wordt voortgezet totdat stollingsfactoren in het bloed de gewenste waarde hebben bereikt; dit is meestal binnen vijf dagen.

*Ter behandeling van nieuwe of plotseling verergerde pijn op de borst*

(Hiervoor kunnen de wegwerpspuiten met 5.000 en 7.500 eenheden worden gebruikt.)

Toediening: onderhuids, tweemaal daags, 120 eenheden per kg lichaamsgewicht. Maximaal 10.000 eenheden per 12 uur. Naast toediening van Fragmin moet u ook acetylsalicylzuur (160 mg op de eerste dag, gevolgd door 80 mg/dag) innemen, behalve als u om bepaalde redenen geen acetylsalicylzuur mag gebruiken.

De behandeling wordt minimaal zes dagen voortgezet. Wanneer de arts dit nodig acht, kan de behandeling ook langer worden voortgezet met de volgende vaste dosering:

vrouwen lichter dan 80 kg en mannen lichter dan 70 kg:

tweemaal daags onderhuids 5.000 eenheden;

vrouwen zwaarder dan 80 kg en mannen zwaarder dan 70 kg:

tweemaal daags onderhuids 7.500 eenheden.

*Bij kankerpatiënten met vaste tumoren: ter behandeling en ter voorkoming van stolsels die een afsluiting van een bloedvat veroorzaken:*

Maand 1

Gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling eenmaal daags onderhuids 200 IE per kg lichaamsgewicht, maximaal 18.000 IE per dag.

Maanden 2 – 6

Fragmin wordt eenmaal daags onderhuids toegediend in een dosering van ongeveer 150 IE per kg lichaamsgewicht met één van de wegwerpspuiten uit de onderstaande tabel:

lichaamsgewicht (kg)	Dalteparine dosis (IE)
≤56	7.500
57 tot 68	10.000
69 tot 82	12.500
83 tot 98	15.000
≥99	18.000

Afkortingen: IE = Internationale Eenheid

Het gebruik van Fragmin bij deze indicatie is slechts gedurende 6 maanden onderzocht.

Na 6 maanden zal de dosering worden gebaseerd op het medisch oordeel van de behandelend arts en de actuele behandelrichtlijnen.

*Aanpassing van de dosis bij een door chemotherapie veroorzaakt tekort aan bloedplaatjes*

Als ten gevolge van chemotherapie het aantal bloedplaatjes is gedaald tot onder de 50.000 per mm<sup>3</sup> wordt de toediening van Fragmin onderbroken totdat dit aantal weer een waarde boven de 50.000 per mm<sup>3</sup> heeft bereikt.

Als het aantal bloedplaatjes een waarde heeft tussen de 50.000 en 100.000 per mm<sup>3</sup> dan wordt afhankelijk van het lichaamsgewicht de dosering met 17 tot 33% verlaagd ten opzichte van de gebruikelijke dosis (zie ook tabel 1). Wanneer het aantal bloedplaatjes gelijk is aan of groter dan 100.000 per mm<sup>3</sup> wordt de gebruikelijke dosis Fragmin weer toegediend.

Tabel 1. Dosisverlaging van Dalteparine bij bloedplaatjeste kort: 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>

Lichaamsgewicht (kg)	Gebruikelijke dosis Dalteparine (IE)	Verlaagde dosis Dalteparine (IE)	Gemiddelde dosisverlaging (%)
≤56	7.500	5.000	33
57 tot 68	10.000	7.500	25
69 tot 82	12.500	10.000	20
83 tot 98	15.000	12.500	17
≥99	18.000	15.000	17

Afkortingen: IE = Internationale Eenheid

#### Dosering bij een gestoorde nierfunctie

Als u een licht tot matig gestoorde nierfunctie heeft is een dosisaanpassing niet noodzakelijk. Als u een ernstig gestoorde nierfunctie heeft wordt het gebruik van Fragmin voor bepaalde toepassingen niet aanbevolen. Wanneer het gebruik van Fragmin toch noodzakelijk is, dan zal uw arts uw bloed controleren.

#### Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosis zal gebaseerd zijn op zowel de leeftijd als het gewicht van het kind. Jongere kinderen kunnen wat meer Fragmin per kg nodig hebben dan volwassenen. Uw arts zal de juiste dosering voor u bepalen. Het medische personeel kan wat bloed afnemen tijdens uw behandeling om de effecten van Fragmin te controleren.

#### Wijze van toediening van de onderhuidse injectie

N.B. De wegwerpspuiten hebben een dunne, kwetsbare naald. Om te voorkomen dat deze beschadigt moet de wegwerpspuit voorzichtig uit de verpakking verwijderd worden door eerst de papieren achterzijde van de verpakking volledig te verwijderen. Daarna kan de spuit gemakkelijk uit de verpakking gehaald worden.



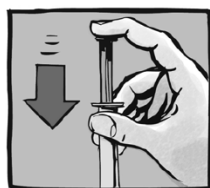
Fragmin moet onderhuids worden geïnjecteerd aan de voor- of zijkant van de buik of in het bovenbeen. Hierbij moet de omgeving van een wond of litteken worden vermeden.



Verwijder het rubberen naaldafdekdopje van de injectiespuit. Neem een flinke huidplooi tussen duim en wijsvinger. De aanwezige luchtbel in de injectiespuit niet verwijderen; deze zorgt ervoor dat alle vloeistof wordt geïnjecteerd.



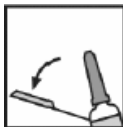
Breng de naald loodrecht en in zijn geheel in de huidplooi.



De vloeistof moet langzaam worden toegediend door het neerdrukken van de zuiger. Trek de naald voorzichtig terug uit de huid en laat daarna pas de huidplooi los. Als er op de injectieplaats een kleine bloeding optreedt, is het raadzaam om enige minuten met uw vingers op deze plek te drukken. Het gebruikte spuitje moet worden opgeborgen in een afsluitbare pot en kan zo worden ingeleverd bij uw apotheek.

#### Gebruik van de wegwerpspuit met Needle-Trap systeem

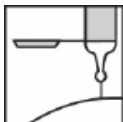
Het Needle-Trap systeem bestaat uit een kunststof naaldafscherm en een stevige bevestiging aan het etiket van de wegwerpspuit. De Needle-Trap is speciaal ontworpen om prikaccidenten na toediening van injecties te helpen voorkomen. Door de Needle-Trap te “activeren” kan de gebruiker de injectienaald na het toedienen van de injectie “prikonschadelijk” maken. De Needle-Trap is parallel aan de naaldafdekdop bevestigd aan de wegwerpspuit, en steekt daar iets boven uit.



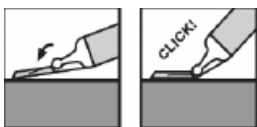
Pak de top van de kunststof naaldafscherm en buig deze naar opzij, weg van de naaldafdekdop.



Verwijder de afdekdop van de naald.



Dien de injectie als gebruikelijk toe.



Trek de naald voorzichtig uit de huid terug. Activeer de Needle-Trap nu door met één hand en in één beweging de naaldafscherm tegen een harde, stabiele ondergrond te duwen en de spuit omhoog te bewegen en de naald in de naaldafscherm te duwen en vast te klikken (een duidelijk “klik”-geluid is hoorbaar). Duw daarna door tot de spuit een hoek van tenminste 45 graden maakt met het oppervlak teneinde de naald permanent onbruikbaar te maken.



Berg het gebruikte spuitje op in een afsluitbare pot en lever die in bij uw apotheek.

#### Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem direct contact op met uw arts. Als er te veel Fragmin is gegeven kan men protamine toedienen. Omdat protamine zelf eveneens een remmend effect heeft op de stolling, mag het uitsluitend in noodgevallen gebruikt worden. Dit heft het effect echter maar gedeeltelijk op.

Eén mg protamine remt circa 100 eenheden dalteparine.

#### Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen.

#### Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is belangrijk dat u doorgaat met het injecteren van Fragmin totdat uw arts zegt dat u ermee kunt stoppen. Als u stopt met Fragmin voordat uw arts u dat gezegd heeft, kan de onderliggende conditie waarvoor u Fragmin kreeg verergeren of er kan een nieuw/terugkerend bloedstolsel ontstaan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bekende bijwerkingen van Fragmin omvatten de volgende, gegroepeerd naar frequentie:

**Vaak** (kunnen tot 1 op de 10 gebruikers treffen):

een kleine afname van het aantal bloedplaatjes die echter tijdens de behandeling weer herstelt, bloeding, voorbijgaande verhoging van leverenzymen, onderhuidse bloeding op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats.

**Soms** (kunnen tot 1 op de 100 gebruikers treffen):

overgevoeligheid.

**Zelden** (kunnen tot 1 op de 1.000 gebruikers treffen):

afsterven van de huid, voorbijgaande haaruitval.

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

een ernstige vermindering van het aantal bloedplaatjes, met of zonder problemen met bloedstolling, zeer ernstige allergische reacties (anafylactische reacties), hersenbloedingen zijn gerapporteerd, waarvan enkele met fatale afloop, bloedingen achter het buikvlies zijn gerapporteerd, waarvan enkele met fatale afloop, huiduitslag, bloedingen en bloeduitstortingen in de hersenen of het ruggenmerg.

Het bloedingsrisico is afhankelijk van de dosis. De meeste bloedingen zijn mild. Ernstige bloedingen zijn gerapporteerd, enkele met een fatale afloop.

In zeldzame gevallen kan behandeling met heparineproducten leiden tot te veel kalium in het bloed, wat zich soms uit in spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn (hyperkaliëmie). Dit kan met name optreden bij patiënten met chronisch nierfalen en diabetes mellitus (zie rubriek 2 – Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?).

Langdurige behandeling met heparine wordt in verband gebracht met een risico op osteoporose. Hoewel dit niet is geobserveerd met dalteparine kan het risico op osteoporose niet worden uitgesloten.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen, hoewel er slechts beperkte informatie is over de mogelijke bijwerkingen bij langdurig gebruik in kinderen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

Bewaren beneden 25°C.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de verpakking na “EXP:”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is dalteparine.

De andere stoffen in Fragmin 5.000 IE/0,2 ml zijn water voor injecties, natriumhydroxide (E524) of zoutzuur (E507).

De andere stoffen in Fragmin 18.000 IE/0,72 ml zijn water voor injecties, natriumhydroxide (E524) en zoutzuur (E507).

### **Hoe ziet Fragmin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fragmin wegwerpspuiten bevatten 5.000 eenheden dalteparine in 0,2 ml of 18.000 eenheden in 0,72 ml.

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml is een oplossing voor injectie in wegwerpspuiten van 0,2 ml met 5.000 IE (anti-Xa)/0,2 ml.

Fragmin 18.000 IE/0,72 ml is een oplossing voor injectie in wegwerpspuiten van 0,72 ml met 18.000 IE (anti-Xa)/0,72 ml.

### Wegwerpspuit (zonder Needle-Trapsysteem)

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml wordt geleverd in verpakkingen van 10 wegwerpspuiten (type I-glas) in een kartonnen doos.

### Wegwerpspuit met Needle-Trapsysteem

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml wordt geleverd in verpakkingen van 10 wegwerpspuiten (type I-glas) met Needle-Trapsysteem in een kartonnen doos.

Fragmin 18.000 IE/0,72 ml wordt geleverd in verpakkingen van 5 wegwerpspuiten met Needle-Trapsysteem in een kartonnen doos.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

*Registratiehouder/ompakker:*

Euro Registratie Collectief b.v.

Van der Giessenweg 5

2921 LP Krimpen a/d IJssel

*Fabrikant:*

(RVG 127108//21899 en RVG 110939//12788)

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, B-2870, België

(RVG 110939//12788)

Catalent France Limoges SAS, 87 Rue de Dion Bouton, 87000 Limoges, Frankrijk

**In het register ingeschreven onder**

RVG 110939//12788 Fragmin 5.000 IE/0,2 ml, oplossing voor injectie (Polen)

RVG 127108//21899 Fragmin 18.000 IE/0,72 ml, oplossing voor injectie (Spanje)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in augustus 2020.**

BS001156 – mmjj / 110315-0819\_Fragin12



## INFORMATIE VOOR DE MEDISCHE BEROEPSGROEP

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml, oplossing voor injectie  
Fragmin 18.000 IE/0,72 ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml: iedere wegwerpspuit van 0,2 ml bevat 5.000 IE (anti-Xa) dalteparinenatrium.  
Fragmin 18.000 IE/0,72 ml: iedere wegwerpspuit van 0,72 ml bevat 18.000 IE (anti-Xa) dalteparinenatrium.  
De sterkte wordt aangegeven in internationale anti-factor-Xa-eenheden volgens de Eerste Internationale Standaard voor laagmoleculair gewicht heparine.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in wegwerpspuiten van 0,2 ml met 5.000 IE (anti-Xa)/0,2 ml.  
Oplossing voor injectie in wegwerpspuiten met 18.000 IE (anti-Xa)/0,72 ml.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

1. Tromboseprofylaxe samenhangend met chirurgische ingrepen en verlengde tromboseprofylaxe bij electieve heupchirurgie.
2. Profylaxe van diepe veneuze trombose bij bedlegerige patiënten, die opgenomen zijn voor een acute medische aandoening waaronder: hartinsufficiëntie, acute respiratoire insufficiëntie, ernstige infectie of acute reumatische aandoeningen.
3. Behandeling van acute diep veneuze trombose en longembolie.
4. Instabiele coronairaandoeningen, zoals instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct.
5. Behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolieën en de langdurige secundaire preventie ervan bij kankerpatiënten met vaste tumoren.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met de producten in deze bijsluiters, echter er zijn ook producten met een andere sterkte beschikbaar.

##### Dosering

##### *1. Tromboseprofylaxe samenhangend met chirurgische ingrepen*

##### Tromboseprofylaxe bij operaties met een matig tromboserisico (algemene chirurgie):

Op de dag van de operatie, één tot twee uur voor de ingreep, 2.500 IE subcutaan. Vervolgens elke ochtend 2.500 IE subcutaan tot volledige mobilisatie van de patiënt; normaal gesproken vijf tot zeven dagen of langer.

Patiënten met maligniteiten en/of andere risicofactoren die de kans op trombose vergroten kunnen – als alternatief - met onderstaande hogere dosering worden behandeld.

##### Tromboseprofylaxe bij operaties met risicofactoren voor een verhoogd tromboserisico:

5.000 IE subcutaan de avond voor de operatie en 5.000 IE subcutaan op de daarop volgende avonden. De behandeling wordt voortgezet tot volledige mobilisatie van de patiënt; normaal gesproken vijf tot zeven dagen of langer.

Als alternatief kan 2.500 IE subcutaan gegeven worden één tot twee uur voor de ingreep en 2.500 IE acht tot twaalf uur later. Vervolgens elke ochtend 5.000 IE subcutaan.

##### Electieve heupchirurgie:

Dien Fragmin toe volgens één van in onderstaande tabel weergegeven toedieningsschema's. Continueer tot volledige mobilisatie van de patiënt en bij voorkeur gedurende minimaal vijf weken postoperatief.

Tijdstip van eerste dosis dalteparine	Dosis dalteparine subcutaan			Postoperatieve periode
	10 tot 14 uur voor de operatie	1-2 uur voor de operatie	4-8 uur na de operatie <sup>1</sup>	
Postoperatieve start	...	...	2.500 IE <sup>2</sup>	Iedere dag 5.000 IE
Preoperatieve start – Op de dag van de operatie	...	2.500 IE	2.500 IE <sup>2</sup>	Iedere dag 5.000 IE
Preoperatieve start – De avond voor de operatie <sup>3</sup>	5.000 IE	...	5.000 IE	Iedere dag 5.000 IE

Afkortingen: IE = Internationale Eenheid

<sup>1</sup> Of later, als er nog geen hemostase bereikt is.

<sup>2</sup> Zorg dat er minimaal 6 uur zit tussen de toediening van deze dosis en de dosis die wordt gegeven op dag 1 van de postoperatieve periode. Pas het tijdstip van de dosis op dag 1 van de postoperatieve periode dienovereenkomstig aan.

<sup>3</sup> Zorg dat er ongeveer 24 uur zit tussen de toedieningen.

Bij de keuze van het toedieningsschema dient een afweging gemaakt te worden tussen het tromboserisico en het risico van bloedingen. Een preoperatieve start kan het tromboserisico ten opzichte van de postoperatieve start verlagen, maar ook het risico van bloedingen doen toenemen.

2. *Profylaxe van diepe veneuze trombose bij bedlegerige patiënten die opgenomen zijn voor een acute medische aandoening waaronder: hartinsufficiëntie, acute respiratoire insufficiëntie, ernstige infectie of acute reumatische aandoeningen*

Een hoeveelheid van 5.000 IE dalteparinenatrium subcutaan eenmaal daags toedienen, in het algemeen gedurende 12 tot 14 dagen of langer aan patiënten bij wie de beperkte mobiliteit aanhoudt. Het monitoren van het anticoagulerende effect is over het algemeen niet noodzakelijk.

3. *Behandeling van acute diep veneuze trombose en longembolie*

Fragmin kan zowel één- als tweemaal daags worden toegediend als subcutane injectie.

Toediening eenmaal daags:

Een hoeveelheid van 200 IE (anti-Xa)/kg lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags. Het monitoren van het anticoagulerende effect is niet nodig. De eenmalige dagelijkse dosis dient niet groter te zijn dan 18.000 IE (anti-Xa).

Toediening tweemaal daags:

Een hoeveelheid van 100 IE (anti-Xa)/kg lichaamsgewicht subcutaan tweemaal daags wordt gebruikt voor patiënten met een verhoogd risico op bloedingen. Het monitoren van de behandeling is in het algemeen niet noodzakelijk, maar kan overwogen worden bij patiënten met een toegenomen risico op bloedingen of retrombose (zie rubriek 4.4).

Indien monsterafname dient plaats te vinden, dient er rekening mee gehouden te worden dat drie tot vier uur na toediening de  $C_{max}$  bereikt is. De aanbevolen plasmaspiegels liggen tussen 0,5-1,0 IE (anti-Xa)/ml.

Gelijktijdige toediening van orale vitamine K-antagonisten kan meteen worden gestart. De behandeling met Fragmin wordt voortgezet totdat de protrombinecomplexspiegels (factor II, VII, IX en X) een therapeutisch niveau hebben bereikt. Gewoonlijk is een behandeling van tenminste vijf dagen noodzakelijk.

4. *Instabiele coronairaandoeningen zoals instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct*

120 IE/kg lichaamsgewicht subcutaan tweemaal daags. De maximum dosis is 10.000 IE per 12 uur. Tenzij specifiek gecontraïndiceerd dienen patiënten ook gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur (160 mg op de eerste dag, gevolgd door 80 mg/dag) te krijgen. De behandeling dient minimaal zes dagen te worden voortgezet.

Indien de arts dit wenselijk acht, kan de behandeling daarna voortgezet worden in een vaste dosering van tweemaal per dag 5.000 IE (vrouwen <80 kg en mannen <70 kg) of tweemaal per dag 7.500 IE (vrouwen ≥80 kg en mannen ≥70 kg).

5. *Behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolieën en de langdurige secundaire preventie ervan bij kankerpatiënten met vaste tumoren.*

Maand 1

Geef gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling eenmaal daags 200 IE/kg lichaamsgewicht subcutaan. De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 18.000 IE.

Maanden 2 – 6

Dalteparine dient eenmaal daags subcutaan te worden toegediend in een dosering van ongeveer 150 IE/kg met één van de wegwerpspuiten uit onderstaande tabel:

lichaamsgewicht (kg)	Dalteparine dosis (IE)
≤56	7.500
57 tot 68	10.000
69 tot 82	12.500
83 tot 98	15.000
≥99	18.000

Afkortingen: IE = Internationale Eenheid

Het gebruik van Fragmin bij deze indicatie is slechts gedurende 6 maanden onderzocht.

Vanaf maand 6

Na 6 maanden dient de behandeling gebaseerd te worden op het medisch oordeel van de behandelend arts en de actuele behandelingsrichtlijnen voor deze patiëntenpopulatie.

*Dosisaanpassingen bij door chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie:*

In het geval van een door chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie met een trombocytentetal <50.000/mm<sup>3</sup> dient de toediening van dalteparine te worden onderbroken totdat het trombocytentetal weer een waarde boven de 50.000/mm<sup>3</sup> bereikt heeft.

Bij een trombocytenaantal tussen de 50.000 en 100.000/mm<sup>3</sup> dient, afhankelijk van het lichaamsgewicht, de dalteparinedosering met 17 tot 33% te worden verlaagd ten opzichte van de standaarddosis (Tabel 1).

Zodra het trombocytengetal een waarde  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  heeft bereikt, dient het standaarddoseringsschema van dalteparine weer gehanteerd te worden.

**Tabel 1. Dosisverlaging van Dalteparine bij trombocytopenie 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>**

Lichaamsgewicht (kg)	Standaarddosis Dalteparine (IE)	Verlaagde dosis Dalteparine (IE)	Gemiddelde dosisverlaging (%)
$\leq 56$	7.500	5.000	33
57 tot 68	10.000	7.500	25
69 tot 82	12.500	10.000	20
83 tot 98	15.000	12.500	17
$\geq 99$	18.000	15.000	17

Afkortingen: IE = Internationale Eenheid

#### *Dosering bij patiënten met een gestoorde nierfunctie*

- Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min) is geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
- Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) wordt het gebruik van Fragmin niet aanbevolen wanneer een volledige therapeutische dosis wordt overwogen voor de indicaties diep veneuze trombose en instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct. Indien het gebruikt wordt, wordt sterk aanbevolen de anti-Xa-spiegel nauwkeurig te controleren, waarbij dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.4). Bij tromboseprofylaxe hoeft de dosis dalteparine niet aangepast te worden. Anti-Xa-monstering dient als volgt te gebeuren:
  - bij patiënten die 2 injecties per dag krijgen: na de 3<sup>de</sup> of 4<sup>de</sup> Fragmindosering, 3 tot 4 uur na de injectie;
  - bij patiënten die eenmaal per dag een injectie krijgen: na de tweede of derde Fragmindosering, 4 tot 6 uur na de injectie.Het streven is de anti-Xa-spiegel tussen 0,5 – 1,5 IE/ml te houden.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dalteparinenatrium bij kinderen is niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling gedaan worden.

#### Controle van anti-Xa-spiegels bij kinderen

De bepaling van piek anti-Xa-spiegels ongeveer 4 uur na toediening van de dosis dient te worden overwogen voor bepaalde speciale populaties die Fragmin toegediend krijgen, zoals kinderen. Bij therapeutische behandeling met eenmaal daags toegediende doses dienen piek anti-Xa-spiegels, 4 uur na dosering gemeten, gewoonlijk tussen 0,5 en 1,0 IE/ml gehouden te worden. In het geval van een beperkte of veranderende fysiologische nierfunctie, zoals bij neonaten, is nauwlettende controle van anti-Xa-spiegels genodigend. Bij profylactische behandeling dienen de anti-Xa-spiegels gewoonlijk tussen 0,2-0,4 IE/ml gehouden te worden.

Zoals voor alle antitrombotica geldt, is er een risico op systemische bloeding na toediening van Fragmin. Fragmin dient met zorgvuldigheid gebruikt te worden in hoge doses bij de behandeling van recent geopereerde patiënten. Nadat behandeling is gestart dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op bloedingscomplicaties. Dit kan plaatsvinden door regelmatig fysiek onderzoek van patiënten, nauwkeurige observatie van de chirurgische drain en periodieke metingen van hemoglobine en anti-Xa bepalingen.

#### Wijze van toediening

Subcutaan. De wegwerpspuit hoeft niet ontlucht te worden vóór gebruik.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere laagmoleculaire heparines en/of heparine; bijvoorbeeld een bewezen of vermoede door heparine veroorzaakte immunologische trombocytopenie in de anamnese.
- Bloedverlies uit de tractus digestivus door ulcus pepticum, tumoren, hiatus hernia of diverticulose.
- Cerebrovasculair accident, behalve wanneer er systemische trombo-embolieën zijn.
- Hypertensie.
- Retinopathie door hypertensie en/of diabetes.
- Bloedingen of hemorrhagische diathese door ernstige stollingsstoornissen of trombocytopenie, tenzij bij intravasale stolling.
- Acute of subacute septische endocarditis.
- Letsels of operaties aan het centrale zenuwstelsel (hersenen, ruggenmerg), ogen en oren.

Regionale of spinale anesthesie en lumbale punctie vormen uitsluitend een contra-indicatie indien Fragmin in therapeutische doseringen wordt gegeven (zie rubriek 4.4).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toepassing van epidurale/spinale anesthesie of een lumbale punctie bij gelijktijdig gebruik van laagmoleculaire heparines of heparineachtigen, ter preventie van trombo-embolische complicaties, verhoogt het risico op het ontwikkelen van epidurale of spinale hematomen. Dit kan resulteren in een langdurige of permanente verlamming. Het risico op deze complicatie neemt toe bij het gebruik van epidurale verblijfskatheters of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals prostaglandinesynthetaseremmers (NSAID's), plaatjesaggregatieremmers of andere anticoagulantia. Het risico lijkt ook toe te nemen door traumatische of herhaalde epidurale of spinale punctie. De patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op symptomen die wijzen op neurologisch functieverlies in het geval dat anticoagulantia (in profylaxis dosering) worden gegeven in verband met epidurale en spinale anesthesie.

Het aanbrengen of verwijderen van de epidurale of spinale katheter dient te worden uitgesteld tot 10-12 uur na de doses dalteparine die worden toegediend voor de tromboseprofylaxe, terwijl bij patiënten die hogere therapeutische doses dalteparine krijgen (zoals 100 IE/kg -120 IE/kg om de 12 uur of 200 IE/kg eenmaal daags) het interval minimaal 24 uur dient te bedragen.

Mocht een arts bij het klinische oordeel hebben besloten om over te gaan tot het toedienen van anticoagulantia dan dient in het geval van epidurale of spinale anesthesie extreme waakzaamheid te worden betracht en dient de patiënt veelvuldig te worden gecontroleerd om tekenen en symptomen van een neurologische stoornis te detecteren zoals rugpijn, sensorische of motorische stoornissen (dof gevoel en zwakte in de onderste ledematen) en darm- of blaasdisfunctie. Verpleegkundigen dienen te worden opgeleid om dergelijke tekenen en symptomen te herkennen. De patiënten dienen te worden opgedragen om onmiddellijk een verpleegkundige of een arts op de hoogte te stellen als ze één van deze tekenen of symptomen ervaren.

Als tekenen of symptomen van epidurale of spinale hematomen worden vermoed, dient dringend een diagnose te worden gesteld en dient behandeling een decompressie van het ruggenmerg te omvatten.

Fragmin dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met trombocytopenie en plaatjesfunctiestoornissen (en niet bij patiënten met trombocytopenie zoals genoemd onder contra-indicaties). Het wordt aanbevolen de bloedplaatjes te tellen voor aanvang van de behandeling met dalteparine en deze ook regelmatig te controleren. Extra voorzichtigheid dient te worden betracht bij een snel ontwikkelende trombocytopenie en bij ernstige trombocytopenie ( $<100.000/\mu\text{l}$  of  $\text{mm}^3$ ) gedurende de behandeling met dalteparine. In beide gevallen wordt een in-vitrotest op antilichamen tegen bloedplaatjes in de aanwezigheid van heparinen aanbevolen. Als het resultaat van de in-vitrotest positief is of geen uitsluitsel geeft, of wanneer er geen test is uitgevoerd, dient de behandeling met Fragmin gestopt te worden (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een ernstige lever- en nierinsufficiëntie, oncontroleerbare hypertensie, hypertensieve of diabetische retinopathie of andere aandoeningen waarbij bloedingen kunnen optreden.

Fragmin mag niet intramusculair worden toegediend. Vanwege het risico op hematomen dient intramusculaire toediening van andere medische preparaten vermeden te worden wanneer de 24-uurs dosering dalteparine de 5.000 IE overschrijdt.

Bij langdurige behandeling van instabiele coronaire aandoeningen, zoals bijvoorbeeld bij revascularisatie, dient een afname van de dosis te worden overwogen bij een verminderde nierfunctie (S-creatinine  $>150 \mu\text{mol/l}$ ).

Hoge doseringen met dalteparine, die nodig zijn voor de behandeling van diep veneuze trombose, longembolie of instabiele coronaire aandoeningen, dienen met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten die recent een chirurgische ingreep hebben ondergaan en andere aandoeningen waarbij een hoger risico op bloedingen wordt vermoed.

Controle van het antistollingseffect van dalteparine wordt over het algemeen niet noodzakelijk geacht, maar kan overwogen worden voor speciale patiëntengroepen zoals kinderen; bij nierfalen; of bij erg magere of ziekelijk obese patiënten, bij zwangeren of bij een verhoogde kans op bloedingen of het opnieuw optreden van trombose.

Heparine kan de aldosteronafscheiding door de bijnierschors onderdrukken waardoor hyperkaliëmie ontstaat, met name bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, reeds aanwezige metabole acidose en een verhoogde plasmakaliumconcentratie en patiënten die kaliumbesparende medicijnen nemen. Het risico op hyperkaliëmie lijkt toe te nemen naarmate de behandeling voortduurt, maar is gewoonlijk reversibel. De plasmakaliumconcentratie dient bij risicopatiënten bepaald te worden voorafgaand aan de heparinebehandeling en dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden, vooral als de behandeling langer dan ongeveer 7 dagen duurt.

Laboratoriumbepalingen die gebruik maken van een chromogeensubstraat worden beschouwd als de methode van eerste keuze voor het bepalen van anti-factor-Xa-spiegels. APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) of trombinetijd dienen niet gebruikt te worden aangezien deze testen relatief ongevoelig zijn voor de activiteit van dalteparine. Verlenging van de APTT mag alleen gebruikt worden als een test op overdosering. Verhoging van de dosis geënt op een verlenging van de APTT kan overdosering en bloedingen tot gevolg hebben (zie rubriek 4.9).

Patiënten die chronische hemodialyse met dalteparine ondergaan, hebben normaal gesproken slechts weinig aanpassingen van de dosis nodig; daarom zijn slechts enkele controles van de anti-Xa-spiegels nodig. Patiënten die acute hemodialyse ondergaan, kunnen instabieler zijn en hebben daarom een uitgebreidere controle van hun anti-Xa-spiegels nodig.

In het geval dat er zich een transmuraal myocardinfarct ontwikkelt bij patiënten met instabiele coronairandoeningen, zoals instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct, kan trombolytische behandeling geïndiceerd zijn. Het is niet noodzakelijk de behandeling met dalteparine te onderbreken; het risico op bloedingen kan echter toegenomen zijn.

De anti-factor-Xa-activiteiten van Fragmin zijn niet vergelijkbaar met die van ongefractioneerd heparine of andere laagmoleculair gewicht heparines. Bij overschakeling op een ander product kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn.

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie werd een verhoogde kans op bloedingen waargenomen als de volledige therapeutische dosis van Fragmin werd gebruikt. Daarom wordt het gebruik van Fragmin niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min). Als het echter gebruikt dient te worden, wordt sterk aanbevolen de anti-Xa-spiegel te controleren (zie rubriek 4.2).

Er zijn nog geen adequate onderzoeken uitgevoerd om het veilig en doeltreffend gebruik van Fragmin te evalueren bij het voorkomen van kleptrombose bij patiënten met artificiële hartkleppen. Profylactische doses Fragmin zijn niet voldoende om kleptrombose te voorkomen bij patiënten met artificiële hartkleppen. Met het oog hierop wordt het gebruik van Fragmin voor het voorkomen van kleptrombose niet aanbevolen.

Mislukken van de therapie en overlijden van de moeder zijn gerapporteerd bij zwangere vrouwen met een artificiële hartklep die laagmoleculaire heparines gebruiken. De veiligheid van Fragmin is bij deze patiëntenpopulatie niet aangetoond, hoewel richtlijnen, gebaseerd op consensus van experts, het gebruik van laagmoleculaire heparines (waaronder Fragmin) voor tromboseprofylaxe (indien medisch geïndiceerd) aanbevelen bij zwangerschap met een matig en hoog risico en als chronische tromboseprofylaxe bij niet-zwangere vrouwen met een artificiële hartklep. Nauwkeurig controleren van de anti-Xa-factor wordt aanbevolen. Aanbevolen wordt minimumspiegels van 0,6 – 0,7 IE/ml en maximumspiegels van <1,5 IE/ml aan te houden.

#### Pediatrische patiënten

De klinische ervaring bij de behandeling van kinderen is beperkt. Bij toediening van dalteparine aan kinderen dienen de anti-Xa-spiegels te worden gecontroleerd.

Oudere patiënten (met name patiënten van 80 jaar en ouder) kunnen binnen het therapeutische doseringsbereik een verhoogd risico lopen op bloedingcomplicaties. Nauwlettende klinische controle wordt aangeraden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals plaatjesaggregatieremmers, GP-IIb/IIIa-receptorantagonisten, vitamine K-antagonisten, trombolytica en dextranen kunnen het antistollingseffect van dalteparine versterken.

Ulcerogene geneesmiddelen zoals corticosteroïden kunnen eveneens het antistollingseffect van dalteparine versterken.

Prostaglandinesynthetaseremmers (NSAID's) zoals fenybutazon, indometacine en acetylsalicylzuur (ASA) in hoge dosering kunnen het antistollingseffect van dalteparine versterken. Omdat NSAID's de productie van vaatverwijdende prostaglandines remmen, en daarmee ook de renale bloedsomloop en -excretie, dient extra voorzichtigheid te worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van dalteparine en NSAID's of hoge doses ASA bij patiënten met nierfalen.

Indien er echter geen specifieke contra-indicaties zijn, wordt geadviseerd patiënten met instabiele coronaire arteriële aandoeningen (instabiele angina en non-Q-wave infarct) te behandelen met lage doses acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.2).

Er is aangetoond dat heparine een interactie vertoont met onderstaande geneesmiddelen, en mogelijk kunnen soortgelijke interacties ook met dalteparine optreden:

- versterking van het antistollingseffect door sulfinpyrazon, probenecide, i.v. etacrynezuur, cytostatica en hoge doses penicilline;
- verzwakking van het antistollingseffect door intraveneus toegediende nitroglycerine, antihistaminica, digoxine, tetracyclines, ascorbinezuur en het roken van tabak;
- kinine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Onderzoek in het tweede en derde trimester heeft aangetoond dat dalteparine de placenta niet passeert.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat Fragmin niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Fragmin kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Er zijn meer dan 2000 gepubliceerde gevallen (onderzoeken, gevallenreeksen en casereports) over de toediening van dalteparine bij zwangerschap. In vergelijking met ongefractioneerde heparine werden een lagere bloedingsneiging en een lager risico op osteoporotische fracturen gemeld. De grootste prospectieve studie "Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (EthIG of doeltreffendheid van tromboseprofylaxe als interventie tijdens de graviditeit) omvatte

810 zwangere vrouwen en onderzocht een zwangerschapsspecifiek schema voor risicostratificatie (laag, hoog, zeer hoog risico op veneuze trombo-embolie) met dagelijkse doses dalteparine tussen 50 – 150 IE/kg lichaamsgewicht (in alleenstaande gevallen tot max. 200 IE/kg lichaamsgewicht). Er zijn echter slechts beperkte gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken beschikbaar over het gebruik van laagmoleculaire heparines bij zwangerschap.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene of foetotoxische eigenschappen van dalteparine (zie rubriek 5.3).

Epidurale anesthesie is tijdens een bevalling streng gecontra-indiceerd bij vrouwen die worden behandeld met hoge doses anticoagulantia (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals perinatale vrouwen (zie rubriek 4.4). Bij zwangere vrouwen in het laatste trimester zijn anti-Xa-halfwaardetijden van 4 tot 5 uur gemeten.

Mislukken van de therapie is gerapporteerd bij zwangere vrouwen met een artificiële hartklep die werden behandeld met volledige antistollingsdoses van laagmoleculaire heparine. Fragmin is niet voldoende bestudeerd voor gebruik bij zwangere vrouwen met artificiële hartkleppen.

#### Borstvoeding

Kleine hoeveelheden dalteparine worden uitgescheiden in de moedermelk. Tot nu toe lieten studies anti-Xa-spiegels in moedermelk zien van 2 tot 8% van de plasmaspiegels (15 vrouwen, derde tot vijfde dag van de lactatie, 2 tot 3 uur na subcutane toediening van dalteparine). Een antistollingseffect bij de zuigeling lijkt onwaarschijnlijk.

Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er dient te worden besloten of al dan niet de borstvoeding dient te worden gestaakt of dat de behandeling met Fragmin dient te worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Fragmin voor de vrouw in overweging dienen te worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Op basis van de huidige klinische gegevens is er geen bewijs dat dalteparinenatrium een invloed heeft op de vruchtbaarheid. Bij het testen van dalteparinenatrium op dieren werden er geen effecten op de vruchtbaarheid, de copulatie of peri- en postnatale ontwikkeling waargenomen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dalteparine op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Aan de hand van gegevens uit klinisch onderzoek en post-marketing ervaring wordt in het navolgende overzicht het bijwerkingenprofiel voor Fragmin weergegeven.

Ongeveer 3% van de patiënten die de profylactische behandeling hebben gekregen, meldde bijwerkingen.

De gemelde bijwerkingen, die mogelijk geassocieerd zijn met dalteparinenatrium, zijn in de volgende tabel gerangschikt volgens de systeem-/orgaanklasse en naar frequentiegroep: *vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *soms* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *zelden* ( $\geq 1/10.000$ ).

<i>Systeem-/orgaanklasse</i>	<i>Frequentie</i>	<i>Bijwerkingen</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Milde trombocytopenie (type I), die gewoonlijk reversibel is tijdens de behandeling
	Niet bekend*	Immunologisch-gemedieerde heparinegeïnduceerde trombocytopenie (type II, met of zonder geassocieerde trombotische complicaties)
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend*	Anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend*	Er zijn gevallen van intracranieële bloedingen gemeld en een aantal was fataal
Bloedvataandoeningen	Vaak	Bloedingen
Maag-darmstelselaandoeningen	Niet bekend*	Er zijn gevallen van retroperitoneale bloedingen gemeld en een aantal was fataal
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Voorbijgaande verhoging van de transaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Huidnecrose, voorbijgaande alopecie
	Niet bekend*	Huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Subcutane hematomen op de injectieplaats Pijn op de injectieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend*	Spinale of epidurale hematomen

\* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Het bloedingsrisico is afhankelijk van de dosis. De meeste bloedingen zijn mild. Ernstige bloedingen zijn gerapporteerd, enkele met een fatale afloop.

Heparineproducten kunnen hypoadosteronisme veroorzaken, wat kan leiden tot een verhoogde plasmakaliumconcentratie. Klinisch significante hyperkaliëmie kan in zeldzame gevallen optreden, met name bij patiënten met chronisch nierfalen en diabetes mellitus (zie rubriek 4.4).

Langdurige behandeling met heparine wordt in verband gebracht met een risico op osteoporose. Hoewel dit niet is geobserveerd met dalteparine kan het risico op osteoporose niet worden uitgesloten.

#### Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen.

De veiligheid van langdurige dalteparinetoediening is niet vastgesteld.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### 4.9 Overdosering

Het antistollingseffect geïnduceerd door dalteparinenatrium wordt geremd door protamine. Aangezien protamine zelf een remmend effect heeft op de hemostase dient dit uitsluitend in noodgevallen te worden toegepast. De verlenging van de stollingstijd geïnduceerd door dalteparinenatrium wordt volledig geneutraliseerd door protamine; echter slechts 25-50% van de anti-Xa-activiteit wordt tenietgedaan. Eén mg protamine remt het effect van 100 anti-Xa eenheden dalteparinenatrium.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica, heparinegroep, ATC code: B01AB04.

Fragmin bevat dalteparinenatrium. Dalteparinenatrium is een laagmoleculair gewicht heparine afkomstig van varkensmucosa met een gemiddeld molecuulgewicht van 6000 Dalton (bereik: 5600-6400 Dalton). Dalteparinenatrium werkt antitrombotisch met name door een versnelling van de neutralisatie van geactiveerde stollingsfactoren door antitrombine. Dalteparinenatrium remt voornamelijk factor Xa en in geringere mate trombine. Daardoor wordt slechts een geringe invloed uitgeoefend op de totale stollingstijd, i.e. APTT. Het antitrombotische effect van dalteparinenatrium is gerelateerd aan de remming van factor Xa.

#### Pediatrische patiënten

Er is beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van dalteparine bij kinderen. Bij toediening van dalteparine aan kinderen dienen de anti-Xa-spiegels te worden gecontroleerd.

De grootste prospectieve studie onderzocht de werkzaamheid, veiligheid en relatie tussen dosis en plasma anti-Xa-activiteit van dalteparine bij preventie en behandeling van arteriële en veneuze trombose bij 48 kinderen (Nohe et al. 1999).

Nohe et al. (1999) Studie demografie en studieopzet.

Studieopzet	Patiënten	Diagnose	Indicatie, Fragmindosis, Beoogd anti-Xa, Duur		
Open-label studie in één centrum (n=48)	<u>Leeftijd:</u> 31 weken premaatur tot 18 jaar	Arteriële of veneuze trombose; PVOD; PPH	<u>Profylaxe:</u>  (n=10)	Primaire behandeling:  (n=25)	Secundaire behandeling:  (n=13)
	<u>Geslacht:</u> 32 mannen, 16 vrouwen		95±52 anti-Xa IE/kg s.c. viermaal daags	129±43 anti- Xa IE/kg s.c. viermaal daags	129±43 anti- Xa IE/kg s.c. viermaal daags
			0,2 tot 0,4 IE/ml	0,4 tot 1,0 IE/ml	0,4 tot 1,0 IE/ml
			3-6 maanden	3-6 maanden	3-6 maanden

PVOD: long veno-occlusieve ziekte (pulmonary veno occlusive disease); PPH: primaire longhypertensie (primary pulmonary hypertension).

In deze studie traden geen trombotische voorvallen op bij de 10 patiënten die dalteparine kregen ter preventie van trombose. Bij de 23 patiënten die dalteparine kregen voor primaire antitrombotische behandeling van arteriële of veneuze trombose werd een volledige herkanalisatie gezien bij 7/23 (30%), gedeeltelijke herkanalisatie bij 7/23 (30%) en geen herkanalisatie bij 9/23 (40%). Bij de 8 patiënten die dalteparine kregen voor secundaire antitrombotische behandeling volgend op succesvolle

trombolysie hield herkanalisatie stand of trad verbetering op. Bij de 5 patiënten die dalteparine kregen voor secundaire behandeling volgend op een gefaalde trombolysie werd geen herkanalisatie gezien. Beperkte bloeding, gerapporteerd bij 2/48 kinderen (4%), verminderde na een afname van de dosis. Het trombocytenaantal bij patiënten varieerde van 37.000/ $\mu$ l tot 574.000/ $\mu$ l. De auteurs schreven trombocytenaantallen lager dan normaal (150.000/ $\mu$ l) toe aan immuunsuppressieve behandeling. Een afname in trombocytenaantal  $\geq 50\%$  ten opzichte van de beginwaarde, een teken van een heparine-geïnduceerde trombocytopenie type 2 (HIT 2), is niet opgemerkt in enige patiënt. Zowel voor de profylaxe- als de behandelgroepen vertoonden de dalteparinedoseringen (anti-Xa IE/kg), welke nodig zijn om de beoogde anti-Xa-activiteiten te bereiken (IE/ml), een omgekeerde relatie tot de leeftijd ( $r^2 = 0,64$ ,  $P = 0,017$ ;  $r^2 = 0,13$ ,  $P = 0,013$ ). De voorspelbaarheid van het antistollingseffect van aan het gewicht aangepaste doses lijkt gereduceerd te zijn bij kinderen in vergelijking met volwassenen, waarschijnlijk vanwege veranderde plasmabinding (zie rubriek 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De halfwaardetijd na intraveneuze injectie is twee uur en na subcutane injectie drie tot vier uur. De biologische beschikbaarheid na subcutane injectie is circa 90%. De farmacokinetiek is feitelijk niet dosisafhankelijk. Dalteparinenatrium wordt voornamelijk renaal uitgescheiden.

### Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan ongeveer 2 tot 3 maanden of lichter dan 5 kg hebben een verhoogde laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) behoefte per kg, waarschijnlijk vanwege hun groter distributievolume. Alternatieve verklaringen voor de verhoogde LMWH behoefte per lichaamsgewicht bij jonge kinderen omvatten gewijzigde heparinefarmacokinetiek en/of een afgenomen expressie van antistollingsactiviteit van heparine bij kinderen vanwege afgenomen antitrombineplasmaconcentraties.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierexperimentele studies naar de toxiciteit lieten, behalve farmacodynamische effecten op de bloedstolling bij enkelvoudige of herhaalde toediening, osteoporotische effecten zien in langdurige studies bij ratten en honden en potentiatie van cataractvorming bij hoge doses in ratten. Het osteopore effect van equivalente doseringen dalteparine en heparine was vergelijkbaar. Er werd geen evidentie voor genotoxiciteit gevonden in *in vitro* en *in vivo* studies. Carcinogeniteit werd niet onderzocht.

Fertiliteitsstudies in de rat en embryo-foetale toxiciteitsstudies in rat en konijn toonden geen evidentie voor schadelijke effecten van dalteparine op de fertiliteit, de prenatale ontwikkeling of de peri-postnatale ontwikkeling.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Fragmin 5.000 IE/0,2 ml wegwerpspuit bevat:*

Water voor injecties, natriumhydroxide (E524) of zoutzuur (E507).

*Fragmin 18.000 IE/0,72 ml wegwerpspuit bevat:*

Water voor injecties, natriumhydroxide (E524) en zoutzuur (E507).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de verpakking na "EXP:". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wegwerpspuit (zonder Needle-Trapsysteem)

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml wordt geleverd in verpakkingen van 10 wegwerpspuiten (type I-glas) in een kartonnen doos.

Wegwerpspuit met Needle-Trapsysteem

Fragmin 5.000 IE/0,2 ml wordt geleverd in verpakkingen van 10 wegwerpspuiten (type I-glas) met Needle-Trapsysteem in een kartonnen doos.

Fragmin 18.000 IE/0,72 ml wordt geleverd in verpakkingen van 5 wegwerpspuiten met Needle-Trapsysteem in een kartonnen doos.

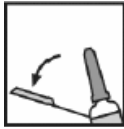
### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik van de wegwerpspuit met Needle-Trapsysteem

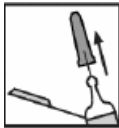
Het Needle-Trapsysteem bestaat uit een kunststof naaldafscherm en een stevige bevestiging aan het etiket van de wegwerpspuit. De Needle-Trap is speciaal ontworpen om prikaccidenten na toediening van injecties te helpen voorkomen. Door de Needle-Trap te "activeren" kan de gebruiker de injectienaald na het toedienen van de injectie "prikonschadelijk" maken.

De Needle-Trap is parallel aan de naaldafdekkop bevestigd aan de wegwerpspuit, en steekt daar iets boven uit.

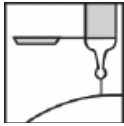




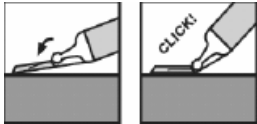
De gebruiker pakt de top van de kunststof naaldafschermmer en buigt deze naar opzij, weg van de naaldafdekdop.



De afdekdop wordt van de naald verwijderd.



De injectie wordt als gebruikelijk toegediend.



De naald wordt voorzichtig uit de huid teruggetrokken. De Needle-Trap wordt nu geactiveerd door met één hand en in één beweging de naaldafschermmer tegen een harde, stabiele ondergrond te duwen en de spuit omhoog te bewegen en de naald in de naaldafschermmer te duwen en vast te klikken (een duidelijk “klik”geluid is hoorbaar). Daarna wordt doorgedruwd tot de spuit een hoek van ten minste 45 graden maakt met het oppervlak teneinde de naald permanent onbruikbaar te maken.



Daarna wordt de spuit op geëigende wijze weggedaan.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

*Registratiehouder/ompakker:*

Euro Registratie Collectief b.v.

Van der Giessenweg 5

2921 LP Krimpen a/d IJssel

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110939//12788 Fragmin 5.000 IE/0,2 ml, oplossing voor injectie (Polen)

RVG 127108//21899 Fragmin 18.000 IE/0,72 ml, oplossing voor injectie (Spanje)

**Deze informatie voor de medische beroepsgroep is voor het laatst goedgekeurd in augustus 2020.**

BS001156 – mmjj / 110315-0819\_Fragin12