

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie  
Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie  
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml oplossing voor injectie  
Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,2 ml bevat 2.500 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 12.500 IU/ml.  
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie: elke injectieflacon met 4 ml bevat 10.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 2.500 IU/ml.  
Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie: elke ampul met 4 ml bevat 10.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 2.500 IU/ml.  
Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,2 ml bevat 5.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.  
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,3 ml bevat 7.500 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.  
Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,75 ml bevat 7.500 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 10.000 IU/ml.  
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie: elke spuit met 1 ml bevat 10.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium.  
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie: elke ampul met 1 ml bevat 10.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium.  
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie: elke injectieflacon met 10 ml bevat 100.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 10.000 IU/ml.  
Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,4 ml bevat 10.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.  
Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,5 ml bevat 12.500 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.  
Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,6 ml bevat 15.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.  
Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml oplossing voor injectie: elke spuit met 0,72 ml bevat 18.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.  
Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml oplossing voor injectie: elke injectieflacon met 4 ml bevat 100.000 IU (anti-Xa) van dalteparinenatrium, hetzij 25.000 IU/ml.

(IU = internationale eenheid)

### Hulpstoffen met bekend effect

#### *Benzylalcohol*

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml in injectieflacon (met 10 ml) bevat 140 mg benzylalcohol in elke injectieflacon, overeenkomend met 14 mg/ml benzylalcohol.

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml) bevat 56 mg benzylalcohol in elke injectieflacon, overeenkomend met 14 mg/ml benzylalcohol.

#### *Natrium*

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (ampul of injectieflacon met 4 ml) bevat 24,2 mg natrium per ampul of injectieflacon.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) bevat 113,6 mg natrium per injectieflacon.

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml) bevat 113,6 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Voorgevulde spuit: subcutaan gebruik.

Ampullen: subcutaan of intraveneus gebruik.

Injectieflacons met 4 ml, Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml: intraveneus gebruik.

Injectieflacons met 4 ml, Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: subcutaan of intraveneus gebruik.

Injectieflacons met 10 ml, Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml: subcutaan of intraveneus gebruik.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

1. Voorkomen van trombo-embolische accidenten:
  - Meer bepaald in pre-, peri- en postoperatieve periode bij abdominale, gynaecologische, urologische (zowel in geval van benigne als van maligne aandoeningen) en orthopedische chirurgie.
  - Tijdens hemodialyse.
2. Behandeling van trombo-embolische accidenten: diepe veneuze trombose.
3. Fragmin is ook geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) en ter voorkoming van recurrerende VTE bij kankerpatiënten.
4. Pediatrische patiënten:  
Behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) bij kinderen van 1 maand en ouder.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### **1. Preventieve behandeling van trombo-embolische accidenten**

##### Dosering

- Bij patiënten met matig trombose-risico
  - De dag van de ingreep: 1 à 2 uren voor de ingreep 2.500 IU anti-Xa toedienen.

- De volgende dagen: éénmaal per dag 2.500 IU anti-Xa toedienen.
- Bij patiënten met verhoogd trombose-risico (in het bijzonder bij bepaalde vormen van kanker en bij bepaalde orthopedische ingrepen, zoals totale heupprothese)
  - 1) Pre-operatieve toediening:
    - Hetzij de avond voor de ingreep: 5.000 IU anti-Xa.
    - Hetzij de dag van de ingreep: 1 à 2 uren voor de ingreep 2.500 IU anti-Xa toedienen en dit 12 uren later herhalen.
  - 2) Post-operatieve toediening:

De volgende dagen: éénmaal per dag 5.000 IU anti-Xa toedienen, of tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) 2.500 IU anti-Xa. De profylactische behandeling moet gedurende de hele risicoperiode voortgezet worden (dit wil zeggen minstens 5 dagen en tot de patiënt volledig mobiel is). Na heelkunde van een totale heupprothese kan de behandeling tot 5 weken na de ingreep voortgezet worden, ook als de patiënt reeds mobiel is.

#### Wijze van toediening

Subcutane toediening.

#### Hemodialyse

##### Dosering

- Bij patiënten met verhoogd bloedingsrisico
  - Initiële dosis: bolusinjectie van 5 à 10 anti-Xa IU per kg.
  - Onderhoudsdosis: infuus van 4 à 5 anti-Xa IU per kg en per uur.De anti-Xa-plasmaspiegels zouden tussen de 0,2 en 0,4 anti-Xa IU/ml moeten liggen.
- Bij patiënten met geen of laag bloedingsrisico
  - Initiële dosis: bolusinjectie van 30 à 40 anti-Xa IU per kg.
  - Onderhoudsdosis: infuus van 10 à 15 anti-Xa per kg en per uur.
- Bij een hemodialyse van korte duur ( $\leq 4$  uren) kan de hierboven beschreven posologie vervangen worden door
  - Aan het begin van de procedure kan een eenmalige bolusinjectie worden toegediend, ofwel intraveneus, of in de arteriële kant van het extracorporale systeem. De aanbevolen startdosis is 5.000 IU; als alternatief kan een lagere startdosis worden gebruikt indien klinisch aangewezen.

De startdosis van 5.000 IU voor het eenmalige bolus-doseringsregime kan worden aangepast, van sessie tot sessie, op basis van het resultaat van de vorige dialyse; de dosis kan worden verhoogd of verlaagd in stappen van 500 of 1.000 IU totdat een bevredigend resultaat is verkregen (zie rubriek 5.1).

Als alternatief kan een i.v.-bolusinjectie van 30 tot 40 IU/kg totaal lichaamsgewicht worden toegediend, gevolgd door 10 tot 15 IU/kg/u i.v.-infusie.
  - Het is nodig 2.500 anti-Xa IU te voorzien voor het reinigen van de leidingen.

#### Wijze van toediening

Dalteparine moet worden toegediend in de arteriële kant van het dialyseapparaat of intraveneus.

## **2. Curatieve behandeling van trombo-embolische accidenten: diepe veneuze trombose**

##### Dosering

Voor de behandeling van acute diepe veneuze trombose kan Fragmin éénmaal of tweemaal per dag, subcutaan of via continu intraveneus infuus, bij voorkeur via een infuuspomp, toegediend worden.

- Subcutane injectie éénmaal per dag  
Een dosis van 200 IU per kg wordt éénmaal per dag subcutaan toegediend. De dosis die in éénmaal wordt ingespoten, mag niet hoger zijn dan 18.000 IU.
- Subcutane injectie tweemaal per dag  
Een dosis van 100 IU per kg wordt tweemaal per dag subcutaan toegediend met een interval van 12 uren; deze behandeling kan gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen.  
Het monitoren van de behandeling is over het algemeen niet noodzakelijk maar kan uitgevoerd worden door middel van een functionele anti-Xa-test. De maximale plasmaspiegels worden 3-4 uren na de subcutane injectie bereikt; op dit ogenblik moeten de stalen voor de biologische bepaling van de anti-Xa-activiteit afgenomen worden. De aanbevolen plasmaspiegels variëren tussen de 0,5 en 1 anti-Xa/ml. Zo nodig wordt de aanvangsdosering aangepast.
- Continu intraveneus infuus  
De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 100 IU per kg. Deze dosis wordt toegediend over een periode van 12 uur.

Wijze van toediening

Subcutane toediening of via continu intraveneus infuus, bij voorkeur via een infuuspomp. Voor verdere inlichtingen, zie de doseringsrubriek.

**3. Behandeling en voorkoming van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten**Dosering

- Maand 1  
Dien gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling subcutaan eenmaal daags 200 IU/kg totale lichaamsgewicht Fragmin toe. De dagelijkse totale dosis mag 18.000 IU per dag niet overschrijden.
- Maand 2 tot 6  
Fragmin zal eenmaal daags subcutaan met een dosis van ongeveer 150 IU/kg toegediend worden, met spuiten waarvan de eenheidsdosis in functie van het gewicht van de patiënten volgens volgende tabel wordt vastgesteld:

Hoeveelheid subcutaan toe te dienen Fragmin in functie van het gewicht van de patiënt	
Lichaamsgewicht (kg)	Dosis Fragmin (IU)
≤56	7.500
57 à 68	10.000
69 à 82	12.500
83 à 98	15.000
≥99	18.000

- Dosisverminderingen in geval van door chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie  
*Trombocytopenie*: in geval van door chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie met een plaatjestelling < 50.000/mm<sup>3</sup>, zal de toediening van Fragmin onderbroken worden tot de plaatjestelling terug meer dan 50.000/mm<sup>3</sup> bedraagt.  
In geval van een plaatjestelling tussen 50.000 en 100.000/mm<sup>3</sup>, zal de dosis Fragmin met 17-33% van de initiële dosis verminderd moeten worden. De onderstaande tabel toont de nodige dosisvermindering volgens het gewicht van de patiënt. Als de plaatjestelling terug tot ≥100.000/mm<sup>3</sup> is gestegen, zal de volledige dosis Fragmin terug ingesteld worden.

Vermindering van de dosis Fragmin in geval van trombocytopenie 50.000-100.000/mm <sup>3</sup>			
Lichaams-gewicht (kg)	Voorziene dosis Fragmin (IU)	Verminderde dosis Fragmin (IU)	Gemiddelde dosisvermindering (%)
≤56	7.500	5.000	33
57 à 68	10.000	7.500	25
69 à 82	12.500	10.000	20
83 à 98	15.000	12.500	17
≥99	18.000	15.000	17

*Nierinsufficiëntie*: in geval van ernstige nierinsufficiëntie die door een creatinewaarde van meer dan driemaal de bovengrens van de normale waarde gedefinieerd wordt, zal de dosis Fragmin aangepast worden om de therapeutische waarde van de anti-Xa op 1 IU/ml (marge 0,5-1,5 IU/ml) te behouden, gemeten 4 tot 6 uur na de inspuiting van Fragmin. Als de anti-Xa-waarde hoger of lager dan de therapeutische marge ligt, zal de dosis Fragmin respectievelijk met een voorgevulde spuit verhoogd of verminderd worden, en de meting van de anti-Xa-waarde zal na 3 tot 4 nieuwe doses herhaald worden. Deze doseringsaanpassing zal herhaald worden tot het therapeutische anti-Xa-niveau verkregen wordt.

Simultane anticoagulatiebehandeling met orale vitamine K-antagonisten kan ingesteld worden. De behandeling met Fragmin wordt verdergezet tot de protrombinecomplex-spiegels (factor II, VII, IX en X) gedaald zijn tot een therapeutisch niveau. Een gecombineerde behandeling van minstens vijf dagen is gewoonlijk vereist.

#### Wijze van toediening

Subcutane toediening.

#### **Pediatrische patiënten**

##### **Behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) bij kinderen van 1 maand en ouder.**

Het wordt aanbevolen om bij kinderen formuleringen te gebruiken die geen benzylalcohol bevatten (zie rubriek 4.4). Er zijn formuleringen zonder benzylalcohol beschikbaar.

Een concentratie van 2.500 IE/ml wordt aanbevolen om zeker te zijn van een nauwkeurige dosering voor het jongste leeftijdscohort. Wanneer verdunning nodig is, dient deze te worden uitgevoerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 6.6). Voor kinderen jonger dan 3 jaar dient een vorm zonder benzylalcohol te worden gebruikt.

##### **Behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie bij kinderen**

De aanbevolen startdosering per kinderleeftijd wordt verstrekt in de onderstaande tabel.

Tabel 1 - Startdoseringen voor kinderen met symptomatische VTE	
Leeftijdsgroep	Startdosering
1 maand tot jonger dan 2 jaar	150 IU/kg tweemaal daags
2 jaar tot jonger dan 8 jaar	125 IU/kg tweemaal daags
8 jaar tot jonger dan 18 jaar	100 IU/kg tweemaal daags

Tabel 2 – Verdunningstabel voor kinderen			
Leeftijd	Aanbevolen concentratie voor toediening	Concentratie zoals geleverd*	
		10.000 IE/ml**	25.000 IE/ml**
1 maand - 2 jaar	2.500 IE/ml	V (actief) + 3V (verdunningsmiddel)	V (actief) + 9V (verdunningsmiddel)

<b>Tabel 2 – Verdunningstabel voor kinderen</b>			
<b>Leeftijd</b>	<b>Aanbevolen concentratie voor toediening</b>	<b>Concentratie zoals geleverd*</b>	
		<b>10.000 IE/ml**</b>	<b>25.000 IE/ml**</b>
2 jaar - 8 jaar	10.000 IE/ml	Geen verdunning nodig	V (actief) 1,5V (verdunningsmiddel)
8 jaar-17 jaar	10.000 IE/ml	Geen verdunning nodig	V (actief) + 1,5V (verdunningsmiddel)***

Het eindvolume voor injectie dient tussen 0,15 ml en 1,0 ml te liggen. Als het onder of boven dit bereik ligt, dient een respectievelijk minder/meer geconcentreerde oplossing voor toediening te worden bereid.

\* Trek een geschikt volume (V) van ten minste 1,0 ml van de oplossing zoals die is geleverd op in een spuit en voeg vervolgens verdunningsmiddel toe (het volume verdunningsmiddel wordt uitgedrukt als meervoud van V); dien het juiste volume van de verdunde oplossing toe. Voor kinderen >20 kg kan de concentratie van 12.500 IE/ml ook direct worden toegediend, zonder verdunning.

\*\* De multidoseringsflacons van 10.000 IE/ml (flacon van 10 ml) en van 25.000 IE/ml (flacon van 4 ml) bevatten benzylalcohol. Voor kinderen jonger dan 3 jaar dient een vorm zonder benzylalcohol te worden gebruikt.

\*\*\* Voor kinderen >50 kg kan de oplossing van 25.000 IE/ml ook direct worden toegediend, zonder verdunning.

Fragmin is verenigbaar met oplossingen voor infusie die bestaan uit natriumchloride (9 mg/ml) of glucose (50 mg/ml) in glazen flessen en kunststoffen containers (zie rubriek 6.6).

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

Na aanvang van de behandeling met Fragmin dient de concentratie anti-Xa aanvankelijk na de eerste, tweede of derde dosis te worden gemeten. Vier uur na toediening dienen stalen te worden genomen voor het bepalen van de concentratie anti-Xa.

Doses dienen in stappen van 25 IE/kg te worden aangepast om een streefwaarde van de concentratie anti-Xa tussen 0,5 IE/ml en 1 IE/ml te verkrijgen. De concentratie anti-Xa dient na elke aanpassing te worden gemeten. De onderhoudsdosis dient individueel te worden bepaald, gebaseerd op de dosis die de streefwaarde voor anti-Xa bereikt in stalen die 4 uur na toediening werden afgenomen.

Het bewaken van de concentraties anti-Xa dient te worden voortgezet totdat een adequate onderhoudsdosis is vastgesteld en dient periodiek te worden voortgezet om de streefwaarde voor anti-Xa vast te houden. Bij de jongste kinderen wordt aanbevolen de anti-Xa-spiegel in eerste instantie te controleren na de eerste dosis en daarna kan frequentere controle nodig zijn om de dosisaanpassingen te begeleiden totdat de beoogde anti-Xa-spiegels zijn bereikt (zie rubriek 5.1 en 5.2).

In het geval van een zwakke of veranderende fysiologische nierfunctie, zoals bij pasgeborenen, is zorgvuldige controle van anti-Xa-spiegels gerechtvaardigd.

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

De veiligheid en werkzaamheid van dalteparinenatrium voor de profylaxe van VTE bij kinderen zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens over de profylaxe van VTE worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

##### *Pediatrische patiënten*

Fragmin wordt subcutaan toegediend, bij voorkeur in het subcutane weefsel van de buik, anterolateraal of posterolateraal, of in het laterale deel van de dij, in een hoek tussen 45° en 90°. Uitgebreide instructies voor de toediening van Fragmin worden in rubriek 3 van de bijsluiter gegeven.

### 4.3 Contra-indicaties

Toediening van Fragmin is gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:

- Overgevoeligheid voor dalteparinenatrium, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere heparines met laag moleculair gewicht, voor andere heparines of voor varkensproducten.
- Verleden van vastgestelde of verdachte immunologisch gemedieerde en door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II).
- Acut gastroduodenaal ulcus.
- Cerebrale hemorrhagie of andere actieve hemorrhagie.
- Ernstige coagulatiestoornissen.
- Acute of subacute septische endocarditis.
- Traumata en chirurgische ingrepen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel, de ogen of de oren.
- Epidurale of spinale anesthesie of een lumbaalpunctie zijn gecontra-indiceerd bij gelijktijdige behandeling met hoge doses dalteparine (zoals noodzakelijk bij de behandeling van een acute diepe veneuze trombose, een longembolie en een instabiele kransslagaderaandoening) (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

**Fragmin mag niet intramusculair worden toegediend.** Vanwege het risico van hematoom moet intramusculaire injectie van andere medische preparaten worden vermeden wanneer de 24-uursdosis dalteparinenatrium 5.000 IU overtreft.

#### Risico op hemorrhagie

Voorzichtigheid is geboden bij trombocytopenie en plaatjesfunctiestoornissen, ernstige lever- en nierinsufficiëntie, ongecontroleerde hypertensie, hypertensieve of diabetische retinopathie en bij bekende overgevoeligheid voor heparinepreparaten en/of preparaten met heparines met laag moleculair gewicht. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij de behandeling met hoge doses dalteparine (zoals noodzakelijk bij de behandeling van een acute diepe veneuze trombose, een longembolie en een instabiele kransslagaderaandoening) van pas geopereerde patiënten en andere aandoeningen met vermoeden van verhoogd risico op hemorrhagie.

Als een patiënt met instabiele coronaire hartziekte (instabiele angina en niet-Q-golf myocard infarct) wordt getroffen door een hartinfarct kan trombolytische therapie noodzakelijk geacht worden. Dit betekent niet dat de dalteparinebehandeling moet worden onderbroken, maar er is een verhoogd bloedingsrisico.

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals trombolytische middelen, andere anticoagulantia, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bloedplaatjesremmers of dextran, kan het anticoagulerende effect van dalteparine versterken en wordt niet aanbevolen. Gepaste voorzichtigheid is geboden onder specifieke omstandigheden bij het wisselen van anticoagulantia therapie (zie rubriek 4.5).

#### Epidurale of spinale anesthesie

Wanneer neuraxiale anesthesie (epidurale/spinale anesthesie) of spinale punctie wordt uitgevoerd terwijl heparines met laag moleculair gewicht worden gebruikt, lopen patiënten (ook zij die zullen worden behandeld met anticoagulantia) het risico een epiduraal of spinaal hematoom te ontwikkelen die kan leiden tot neurologische letsels in verschillende mate van ernst, waaronder langdurige of blijvende verlamming. Het risico op deze bijwerking kan verhoogd zijn bij gebruik van een epidurale verblijfskatheter na een ingreep of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase aantasten

zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID), bloedplaatsjesremmers of anticoagulantia. Het risico blijkt ook verhoogd te zijn door traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties. In geval van toediening van anticoagulantia bij epidurale/spinale anesthesie, moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van neurologische aandoeningen.

Om het risico op bloedingen, geassocieerd aan het gebruik van Fragmin tijdens een spinale of epidurale anesthesie te verminderen, zal het inbrengen of het verwijderen van de katheter bij voorkeur gebeuren wanneer het anticoagulerend effect van Fragmin het zwakst is. Het plaatsen of verwijderen van de epidurale of spinale katheter dient 10-12 uren na de toediening van de laatste dosis Fragmin ter profylaxie van trombose plaats te vinden, terwijl bij patiënten die behandeld worden met hogere doses dalteparine (zoals 100 IU/kg -120 IU/kg om de 12 uur of 200 IU/kg eenmaal daags), het interval minstens 24 uur moet zijn. Epidurale of spinale anesthesie of spinale punctie in combinatie met curatieve behandeling van diepe veneuze trombose zijn gecontraïndiceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Na het verwijderen van de katheter moet men minstens 4 uren wachten vóór de volgende Fragmin dosis toe te dienen.

Wanneer een arts op basis van de klinische toestand beslist een anticoagulans toe te dienen in de context van epidurale of spinale anesthesie, vereist dit extreme waakzaamheid en frequente controle zodat ieder teken en symptoom van een neurologische stoornis zoals rugpijn, sensorieële of motorische stoornissen (ongevoeligheid of zwakte van de onderste ledematen) en disfunctie van de darmen of de blaas ontdekt wordt. Het verplegend personeel dient gevormd te worden om dergelijke tekenen en symptomen te ontdekken. De patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk een verpleegkundige of arts te waarschuwen bij een of meer van dergelijke tekenen of symptomen.

Wanneer men tekenen of symptomen van een epiduraal of spinaal hematoom vermoedt, kunnen een dringende diagnose en behandeling een decompressie van het ruggenmerg omvatten.

#### Prothetische hartkleppen

Er werden geen adequate onderzoeken uitgevoerd om het veilig en doeltreffend gebruik van Fragmin te beoordelen bij het voorkomen van kleptrombose bij patiënten met prothetische hartkleppen. Profylactische doses van Fragmin zijn niet voldoende om kleptrombose te voorkomen bij patiënten met prothetische hartkleppen. Met het oog hierop kan het gebruik van Fragmin niet worden aanbevolen.

#### Trombocytopenie

Gezien het risico op trombocytopenie, wordt een plaatjestelling aanbevolen voordat de behandeling met dalteparine wordt ingesteld en regelmatig tijdens de behandeling wordt opgevolgd.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij snel ontwikkelde trombocytopenie en ernstige trombocytopenie ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) geassocieerd met positieve of onbekende resultaten van *in-vitro* testen voor bloedplaatjesantilichamen in de aanwezigheid van dalteparine of andere heparines met laag moleculair gewicht en/of heparines. Voor het starten van Fragmin ter behandeling van acute diepe veneuze trombose moet het aantal bloedplaatjes worden bepaald en regelmatig worden gevolgd.

Wanneer een trombocytopenie optreedt, zal men de behandeling stoppen (zie rubriek 4.3). Men zal nadien een behandeling starten met een gefractioneerd heparine dat in een *in-vitro* aggregatietest geen aggregatie met de bloedplaatjes van de patiënt veroorzaakte. Men zal nadien minstens twee keer per week een plaatjestelling uitvoeren, vooral gedurende de eerste drie weken.

N.B.: door heparine geïnduceerde trombocytopenie (type II) mag niet verward worden met vroegtijdige postoperatieve trombocytopenie.

#### Controle van anti-Xa-spiegels

De controle van het antistollingseffect van dalteparine is gewoonlijk niet nodig maar kan overwogen worden bij specifieke patiëntenpopulaties zoals kinderen, patiënten met nierinsufficiëntie, zeer magere of

morbide zwaarlijvige patiënten, zwangere vrouwen, of patiënten met een verhoogd risico voor bloedingen of het opnieuw optreden van trombose.

De plasmastollingstijd (APTT) wordt slechts in geringe mate verlengd door dalteparine en deze test moet niet worden gebruikt omdat deze relatief ongevoelig is voor de activiteit van dalteparine. Verhoging van de dosis teneinde de APTT te verlengen, kan daarom het risico op overdosis en hemorragie met zich meebrengen (zie rubriek 4.9). Voor laboratoriumonderzoek van deze effecten worden functionele anti-Xa-methoden aanbevolen.

#### Hyperkaliëmie, nierinsufficiëntie

Heparine, met inbegrip van dalteparine, kan de afscheiding van aldosteron door de bijnierschors onderdrukken, met hyperkaliëmie als gevolg, vooral bij patiënten met diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, reeds bestaande metabole acidose, verhoogde kaliumspiegel of die kaliumsparende geneesmiddelen gebruiken. Het risico op hyperkaliëmie blijkt toe te nemen met de duur van de behandeling maar is doorgaans omkeerbaar. De kaliumspiegel moet worden vastgesteld bij patiënten die risico lopen voordat met heparinebehandeling wordt begonnen. Deze patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij een behandeling van langer dan 7 dagen.

Patiënten die acute hemodialyse ondergaan kunnen wellicht instabiel zijn en hun therapeutische index is smaller. Daarom moeten bij deze patiënten de anti-Xa-spiegels worden gecontroleerd.

Bij langtermijnbehandeling van een instabiele coronaire hartziekte, bijv. voor revascularisatie, moet een verlaging van de dosering overwogen worden ingeval van verminderde nierfunctie (creatinine > 150 µmol / l).

#### Onderlinge uitwisselbaarheid met andere anticoagulantia

De biologische activiteit van verschillende heparines met laag moleculair gewicht, ongefractioneerde heparine of synthetische polysacchariden kan niet worden uitgedrukt in een test waarin enkelvoudige dosissen tussen verschillende preparaten kunnen worden vergeleken. Aangezien de specifieke heparines met laag moleculair gewicht uiteenlopende kenmerken hebben, is dosisaanpassing noodzakelijk. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden en moeten de aanbevolen aanwijzingen voor het gebruik van elk specifiek product in acht worden genomen.

#### Pediatrische patiënten

De anti-Xa-spiegels dienen te worden gecontroleerd, bij aanvang van de behandeling en na elke dosisaanpassing (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens over kinderen met cerebrale ader- en sinustrombose die een CZS-infectie hebben. Het risico op bloedingen moet vóór en tijdens de behandeling met dalteparine zorgvuldig worden geëvalueerd.

#### Gebruik bij ouderen

Oudere patiënten (vooral patiënten van tachtig jaar en ouder) kunnen een verhoogd risico hebben op bloedingscomplicaties binnen de doseringsbereiken voor behandeling. Zorgvuldige klinische controle wordt aangeraden.

#### Hulpstoffen

##### *Benzylalcohol*

De formuleringen Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) en Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml) bevatten benzylalcohol. Er zijn formuleringen van Fragmin zonder benzylalcohol beschikbaar (zie rubriek 6.1).

Het bewaarmiddel benzylalcohol kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol werd geassocieerd met ernstige bijwerkingen en overlijden bij kinderen, onder wie

pasgeborenen ("gasping syndroom"). Hoewel normale therapeutische doses van dit product gewoonlijk hoeveelheden benzylalcohol afgeven die aanzienlijk lager zijn dan die worden gemeld in verband met het 'gasping'-syndroom, is de minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden niet bekend.

Formuleringen die benzylalcohol bevatten, dienen alleen bij prematuren en voldragen pasgeborenen gebruikt te worden als het noodzakelijk is en als er geen alternatieven mogelijk zijn. Prematuren en voldragen pasgeborenen met een laag geboortegewicht hebben meer kans op het ontwikkelen van toxiciteit. Formuleringen die benzylalcohol bevatten, dienen bij kinderen jonger dan 3 jaar niet langer dan 1 week te worden gebruikt, tenzij noodzakelijk.

Indien het gebruik van een formulering die benzylalcohol bevat noodzakelijk is, is het belangrijk om rekening te houden met de gecombineerde dagelijkse metabole belasting van benzylalcohol vanuit alle bronnen, vooral bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, evenals bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

#### *Natrium*

Fragmin 2.500 IU/0,2 ml, Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml, Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml, Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml, Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml, Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/1 ml, Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml, Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml en Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit en Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/1 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is. Patiënten op een natriumarm dieet en ouders van wie de kinderen een behandeling met Fragmin krijgen, kunnen worden geïnformeerd dat deze geneesmiddelformuleringen in wezen 'natriumvrij' zijn.

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (ampul of injectieflacon met 4 ml) bevat 24,2 mg natrium per ampul of injectieflacon, overeenkomend met 1,21% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) bevat 113,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,68% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml) bevat 113,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,68% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel mag verder worden verdund met natriumbevattende oplossingen (zie rubriek 4.2 en 6.6). Hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt worden toegediend.

#### Allergische reacties

De naaldbeschermhuls van Fragmin voorgevulde spuiten kan latex (natuurlijk rubber) bevatten. Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij personen met overgevoeligheid voor latex (natuurlijk rubber).

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

#### Geneesmiddelen die de effecten van dalteparine versterken

Gelijktijdige medicatie met effect op de hemostatische functies zoals andere anticoagulantia, plaatsjesaggregatieremmers, trombolytica, acetylsalicylzuur, NSAID's, GP IIb/IIIa-receptor-antagonisten, vitamine K-antagonisten en Dextran, kan het anticoagulerend effect van dalteparine versterken (zie rubriek 4.4).

Aangezien analgetische/inflammatoire doses van NSAID's en acetylsalicylzuur de aanmaak van vasodilerende prostaglandinen verminderen en daardoor eveneens de bloeddorstrooming in de nieren en de klaring door de nieren verminderen, moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht wanneer dalteparine tegelijkertijd wordt toegediend met NSAID's of hoge doses van acetylsalicylzuur bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Geneesmiddelen die de effecten van dalteparine verminderen

Gelijktijdig gebruik van dalteparine met andexanet alfa kan de werkzaamheid van dalteparine verminderen. Er is aangetoond dat andexanet alfa, een recombinant gemodificeerde humane stollingsfactor Xa die gebruikt wordt voor het omkeren van antistolling met apixaban of rivaroxaban, zich bindt aan heparinegebonden antitrombine III (ATIII) en dat het de anticoagulerende werking van dalteparine kan verminderen.

Indien er geen specifieke contra-indicaties zijn, moeten patiënten met instabiele coronaire hartziekte (instabiele angina en niet-Q-golf myocard infarct) worden behandeld met lage acetylsalicylzuur dosissen.

Er werd aangetoond dat heparine met de volgende geneesmiddelen interageert: intraveneus toegediende nitroglycerine, penicilline in hoge dosis, sulfapyrazon, probenecide, etacrynezuur, cytostatische middelen, kinine, antihistaminen, digitalis, tetracyclinen en eveneens met tabaksgebruik en ascorbinezuur. Een interactie tussen deze stoffen en dalteparine kan bij gevolg niet worden uitgesloten.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

#### Zwangerschap

Dalteparine passeert de placenta niet. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschappen) 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 case-reports) over de toediening van dalteparine tijdens de zwangerschap. In vergelijking met ongefractioneerde heparine werd 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 het gebruik van tromboprofylaxe tijdens de zwangerschap) 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 IU/kg lichaamsgewicht (in alleenstaande gevallen tot max. 200 IU/kg lichaamsgewicht). Er zijn echter slechts beperkte gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken beschikbaar over het gebruik van heparinen met laag moleculair gewicht tijdens de 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 van de zwangerschap werden dalteparine-anti-Xa-halfwaardetijden van 4 tot 5 uur gemeten.

De formuleringen Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) en Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml) bevatten benzylalcohol als bewaarmiddel. Aangezien

benzylalcohol de placenta kan passeren, dient Fragmin zonder bewaarmiddel te worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Mislukte behandelingen werden gemeld bij zwangere vrouwen met prothetische hartkleppen die werden behandeld met volledige antistollingsdoses van heparinen met laag moleculair gewicht. Fragmin werd niet voldoende bestudeerd voor gebruik bij zwangere vrouwen met prothetische hartkleppen (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Kleine hoeveelheden dalteparinenatrium worden uitgescheiden in de moedermelk. Tot nu toe lieten studies anti-factor 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.

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten ofwel de borstvoeding voort te zetten/te staken ofwel de behandeling met Fragmin voort te zetten/te staken, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Fragmin voor de vrouw.

De formuleringen Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) en Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml) bevatten benzylalcohol als bewaarmiddel. Aangezien benzylalcohol aanwezig in maternaal serum waarschijnlijk in de moedermelk wordt uitgescheiden en via orale weg kan worden geabsorbeerd door een zuigeling die borstvoeding krijgt, dient Fragmin zonder bewaarmiddel te worden gebruikt tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.4).

#### 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 de peri- en postnatale ontwikkeling waargenomen.

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

Fragmin beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken niet.

### **4.8 Bijwerkingen**

Ongeveer 3% van de patiënten die profylactisch werden behandeld heeft bijwerkingen gemeld. De gemelde bijwerkingen die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met dalteparinenatrium, staan vermeld in de volgende tabel, geordend per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $\geq 1/10,000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<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*	Immuun gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II, met of zonder geassocieerde trombotische complicaties)
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend*	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie**
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend*	Er werden gevallen van intracranieële bloedingen gemeld en een aantal waren fataal
Bloedvataandoeningen	Vaak	Bloedingen

Maag-darmstelselaandoeningen	Niet bekend*	Er werden gevallen van retroperitoneale bloedingen gemeld en een aantal waren fataal
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Voorbijgaande verhoging van de transaminasen (ASAT, ALT)
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 (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

\*\* Heparineproducten kunnen hypoaldosteronisme veroorzaken, wat kan resulteren in een verhoogde kaliumspiegel. Klinisch significante hyperkaliëmie kan optreden, met name bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en diabetes mellitus (zie rubriek 4.4).

Het risico op bloedingen hangt af van de toegediende dosis. Bloedingen zijn meestal licht tot matig. Er werden gevallen van ernstige bloedingen gemeld en een aantal waren fataal.

Langdurige behandeling met heparine is in verband gebracht met een risico op osteoporose. Hoewel dit niet is waargenomen bij 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 werd 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie:  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Het anticoagulerend effect van dalteparinenatrium kan geïnhibeerd worden door protamine (1 mg). De verlenging van de stollingstijd, geïnduceerd door 100 anti-Xa-eenheden dalteparine, wordt geneutraliseerd door protamine en de anti-X- activiteit wordt geneutraliseerd tot ongeveer 25-50%. Protamine zelf heeft een inhiberend effect op de primaire hemostase en mag uitsluitend in noodsituaties gebruikt worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica. ATC-code: B01AB04.

#### Werkingsmechanisme

Fragmin is een antitrombotisch geneesmiddel dat dalteparinenatrium bevat. Dalteparinenatrium is een heparine met een laag moleculair gewicht, dat afkomstig is van de intestinale mucosa van het varken, met een gemiddeld moleculair gewicht van 6.000 Daltons (marge 5.600 – 6.400). Het antitrombotisch effect van dalteparinenatrium is toe te schrijven aan zijn eigenschap om de inhibitie van factor Xa en van trombine door het antitrombine (AT) te versterken. Dalteparinenatrium versterkt in een relatief grotere mate de inhibitie van factor Xa dan dat het de plasmastollingstijd verlengt (APTT).

#### Farmacodynamische effecten

Dalteparinenatrium oefent een gering effect uit op de plaatjesactivering en de plaatjesadhesie dan heparine; het heeft bijgevolg een gering effect op de primaire hemostase. Niettemin wordt aangenomen dat bepaalde van de antitrombotische eigenschappen van dalteparinenatrium ontstaan door het effect ervan op de bloedvatwand of op het fibrinolytische systeem.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een grote, internationale, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische studie met de naam PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial) werd het tromboprophylactische effect van dalteparine 5.000 IU eenmaal daags vergeleken met niet-gefractioneerde heparine (UFH) 5.000 IU tweemaal daags bij 3746 ernstig zieke medische (76%) en chirurgische patiënten die gedurende minstens 3 dagen op de intensivereafdeling (ICU) waren opgenomen. De primaire uitkomst was proximale diepe veneuze trombose in de benen (DVT) zoals bepaald door een regelmatige compressie-echografie. Ongeveer 90% van de patiënten had kunstmatige beademing nodig. De behandeling met het studiegeneesmiddel was toegestaan tijdens het verblijf op de ICU met een maximum van 90 dagen. De mediane duur van de toediening van het studiegeneesmiddel bedroeg in beide groepen 7 dagen (interkwartielbereik 4 tot 12). Er werd een geblindeerde beoordeling van trombotische en bloedingsvoorvallen uitgevoerd.

Er was geen significant verschil in proximale DVT in de benen tussen beide groepen (5,1% in de dalteparinegroep en 5,8% in de UFH-groep, hazardratio 0,92; 95% BI, 0,68 tot 1,23; P=0,57).

Er werd een significante daling van het risico met 49% met dalteparine waargenomen in het secundaire eindpunt van longembolie (PE) (absolute verschil 1,0%; 95% BI 0,30 tot 0,88; P=0,01).

Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen wat de percentages van ernstige bloeding (hazardratio, 1,00; 95% BI, 0,75 tot 1,34; P = 0,98) of overlijden in het ziekenhuis (hazardratio, 0,92; 95% BI, 0,80 tot 1,05; P = 0,21) betrof.

Parrot-studie (A6301091): een fase IIIb open-label studie bij volwassenen van 18 tot 85 jaar om de behandeling voor de preventie van stolling binnen het extracorporale systeem tijdens hemodialyseprocedures te optimaliseren voor proefpersonen met chronische nierinsufficiëntie.

**Tabel 3 - Demografische gegevens en opzet van de studie**

Diagnose	Dalteparine-dosering, toedieningsweg en duur	Proefpersonen
Proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die 3 of 4 hemodialysesessies (gedurende 4 uur of minder) per week nodig hebben, zonder andere bekende risico's op bloedingen.	Eenmalige bolusdosis van 5.000 IU gegeven aan de arteriële kant van het dialyseapparaat aan het begin van de procedure. Deze dosis kan worden aangepast door een verhoging/verlaging in stappen van 500 IU of 1.000 IU, op basis van het oordeel van de onderzoeker. Criteria voor dosisaanpassingen waren het optreden van stollingsgraad 3 of 4, lichte bloeding tijdens hemodialyse of tussen hemodialysesessies, langdurige toegangscorpressietijd (>10 minuten) of andere klinische voorvallen. Studieduur voor maximaal 20 hemodialysesessies	152 proefpersonen ingeschreven en behandeld  Geslacht: 106 mannen, 46 vrouwen

Het gemiddelde percentage succesvolle hemodialysesessies (gedefinieerd als een hemodialysesessie die werd voltooid zoals gepland, zonder dat er een voortijdige stopzetting nodig was als gevolg van stolling in het hemodialysecircuit) was 99,9% (2.774 van de 2.776 evalueerbare hemodialysesessies; 50 hemodialysesessies werden uitgesloten van de analyse omdat het effect van dalteparinenatrium niet kon worden beoordeeld), met een 95% BI van 99,7% tot 100,0%. Er werden geen hemodialysesessies voortijdig stopgezet als gevolg van veiligheidsvoorvallen door bloeding.

Voor proefpersonen die ten minste één hemodialysesessie voltooiden, werd de dosis dalteparine aangepast voor 79 (52,3%) proefpersonen, en 72 (47,7%) proefpersonen kregen de standaard vaste dosis van 5.000 IU per hemodialysesessie bij alle hemodialysesessies.

Er waren geen aanwijzingen voor bioaccumulatie van anti-Xa-serumspiegels. Voor slechts 2 proefpersonen lag de waarde vóór de hemodialysesessie boven de drempelwaarde van <0,4 IU/ml bij hemodialyse 10, maar dit werd opgelost bij hemodialysesessie 20.

#### Pediatrische patiënten

##### *Behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) bij kinderen*

Een open-label, multicentrische, klinische fase 2-studie onderzocht 38 kinderen met objectief gediagnosticeerde acute diepe veneuze trombose (DVT) en/of longembolie (PE) (24 jongens; 14 meisjes) die 5 leeftijdsgroepen vertegenwoordigen, met kanker (N=26) en zonder kanker (N=12). In totaal voltooiden 26 patiënten de studie en 12 stopten vroegtijdig (4 vanwege bijwerkingen, 3 patiënten trokken hun toestemming in en 5 om andere redenen). De patiënten werden tweemaal daags behandeld met dalteparine gedurende maximaal 3 maanden, met startdoseringen per leeftijd en gewicht en met gebruik van een dosisaanpassingsstap van 25 IU/kg. De werkzaamheid van de behandeling in termen van regressie, progressie, herstel of geen verandering in de kwalificerende VTE werd beoordeeld door beeldvormende modaliteiten bij screening en aan het eind van het onderzoek (EOS).

Bij voltooiing van de studie (N=34) hadden 21 (61,8%) patiënten verdwijning van de kwalificerende VTE bereikt; 7 (20,6%) patiënten vertoonden regressie, 2 (5,9%) patiënten vertoonden geen verandering, geen van de patiënten vertoonde progressie en 4 (11,8%) patiënten leverden geen gegevens voor deze analyse. Daarnaast kreeg 1 (2,9%) patiënt een nieuwe VTE tijdens de studie. De mediane doses dalteparine (IU/kg) die nodig waren om een therapeutische anti-Xa-spiegel (0,5 tot 1,0 IU/ml) te bereiken tijdens de 7 dagen durende dosisaanpassingsperiode worden weergegeven in

tabel 4. Therapeutische anti-Xa-spiegels (0,5 tot 1,0 IU/ml) werden bereikt binnen (gemiddeld) 2,6 dagen. Bloedingsvoorvallen bij patiënten die ten minste één dosis van het studiegeneesmiddel (N=38) kregen, waren 1 (2,6%) ernstige bloeding; 0 (0%) klinisch relevante niet-ernstige bloedingen; 16 (42,1%) minder ernstige bloedingen; en 14 (36,8%) patiënten hadden geen bloedingen.

**Tabel 4 - Mediane onderhoudsdoses dalteparine (IU/kg) na dosisaanpassing (in stappen van 25 IU/kg) geassocieerd met therapeutische anti-Xa-spiegel (0,5 tot 1,0 IU/ml) per leeftijdsgroep (N=34)**

Leeftijdsgroep	N	Mediane dosis (IU/kg)
0 tot jonger dan 8 weken	0	n.v.t.
8 weken tot jonger dan 2 jaar	2	208
2 jaar tot jonger dan 8 jaar	8	128
8 jaar tot jonger dan 12 jaar	7	125
12 jaar tot jonger dan 19 jaar	17	117

Een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie evalueerde de duur van de behandeling voor trombose bij 18 kinderen (0 tot 21 jaar) die dalteparine tweemaal daags als antistollingsbehandeling kregen en bepaalde de dosis dalteparine per kilogram die nodig was om een anti-Xa-spiegel van 0,5-1,0 IU/ml te bereiken 4 tot 6 uur na de dosis, per leeftijdsgroep (vooraf gespecificeerd als zuigelingen <12 maanden, kinderen 1-<13 jaar en adolescenten 13-<21 jaar).

De resultaten van deze studie lieten zien dat de mediane (spreiding) therapeutische doses per leeftijdsgroep als volgt waren: zuigelingen (N=3), 180 IU/kg (146-181 IU/kg); kinderen (N=7), 125 IU/kg (101-175 IU/kg); en adolescenten (N=8), 100 IU/kg (91-163 IU/kg).

Een retrospectieve analyse beoordeelde de klinische en laboratoriumuitkomsten van profylactisch en therapeutisch gebruik van dalteparine bij kinderen (0-18 jaar) in één instelling (Mayo Clinic) voor VTE-behandeling van 1 december 2000 tot en met 31 december 2011.

De behandelingsgegevens voor in totaal 166 patiënten werden beoordeeld, onder wie 116 patiënten die profylactische doses dalteparine kregen en 50 patiënten die therapeutische doses kregen. Van de 50 patiënten die eenmaal of tweemaal per dag therapeutische doses kregen, waren 13 patiënten jonger dan 1 jaar en hadden 21 patiënten maligniteiten.

De resultaten lieten zien dat patiënten jonger dan 1 jaar een aanzienlijk hogere op het gewicht gebaseerde dosering nodig hadden om therapeutische anti-Xa-spiegels te bereiken dan kinderen (1-10 jaar) of adolescenten (>10-18 jaar) (gemiddelde dosiseenheden/kg/dag; 396,6 versus respectievelijk 236,7 en 178,8,  $p < 0,0001$ ).

Van de 50 kinderen die in dit retrospectieve onderzoek werden behandeld, waren er 17 zuigelingen jonger dan 2 jaar (gemiddelde leeftijd 6 maanden; 10/17 mannelijk). De meeste zuigelingen (12/17) kregen tweemaal per dag een mediane startdosis dalteparine van 151 IE/kg; (bereik 85 – 174 IE/kg); 5 zuigelingen kregen slechts eenmaal per dag een dosis, met vergelijkbare doses. De 17 zuigelingen werden gedurende 1 tot 3 maanden behandeld (mediaan 2 maanden) en de VTE verdween bij 82%; geen van hen had bloedingscomplicaties of bijwerkingen gerelateerd aan dalteparine.

#### *Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij kinderen*

Een prospectieve studie (Nohe et al, 1999) onderzocht de werkzaamheid, veiligheid en relatie tussen dosis en plasma-anti-Xa-activiteit van dalteparine bij profylactische en therapeutische behandeling van arteriële en veneuze trombose bij 48 kinderen (32 jongens, 16 meisjes; 31 weken prematuur tot 18 jaar). Acht kinderen met risicofactoren voor trombose (obesitas, proteïne C-deficiëntie, carcinoom) kregen

dalteparine voor de profylaxe van immobilisatie en 2 voor “hoog risico”-profylaxe na een hartoperatie (groep I). Zesendertig kinderen kregen therapeutische dalteparine naast arteriële of veneuze trombo-embolische voorvallen (groep II-IV). In de behandelingsgroep werden 8/36 kinderen (22%) behandeld met dalteparine voor re-occlusieprofylaxe na succesvolle trombolytische behandeling (groep II), 5/36 (14%) na niet-succesvolle trombolytische behandeling met rtPA of urokinase (groep III) en 23/36 (64%) voor primaire anti-trombotische behandeling vanwege contra-indicaties voor trombolyse (groep IV).

In deze studie hadden 10 patiënten die dalteparine kregen voor tromboprofylaxe een onderhoudsdosis van  $95 \pm 52$  IU/kg subcutaan (SC) eenmaal daags nodig om een anti-Xa-spiegel van 0,2 tot 0,4 IU/ml te bereiken over een periode van 3 tot 6 maanden. Er traden geen trombo-embolische voorvallen op bij de 10 patiënten die dalteparine voor tromboprofylaxe kregen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers was de absolute biobeschikbaarheid, gemeten als anti-Xa-werking,  $87 \pm 6\%$ . Een dosisverhoging van 2.500 naar 10.000 IU leidde tot een algemene toename van de anti-Xa-AUC die verhoudingsgewijs circa een derde groter was.

### Distributie

Het distributievolume voor de anti- Xa-werking van dalteparine bedroeg 40 tot 60 ml/kg.

### Biotransformatie

Na toediening van i.v. doses van 40 en 60 IU/kg bedroegen de gemiddelde plasmahalfwaardetijden respectievelijk  $2,1 \pm 0,3$  en  $2,3 \pm 0,4$  uur. Bij subcutane injecties zijn langere plasmahalfwaardetijden (3 tot 5 uur) gezien; dit zou kunnen worden verklaard door een vertraagde absorptie.

### Eliminatie

Dalteparine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren. Toch is de biologische activiteit van de via de nieren geëlimineerde deeltjes niet echt uitgesproken. Minder dan 5% van de anti-Xa-werking is detecteerbaar in de urine. De gemiddelde plasmaklaring van de anti-Xa-werking van dalteparine bij gezonde vrijwilligers was na eenmalige toediening in de vorm van een i.v. bolus van 30 IU en 120 IU/kg anti- Xa respectievelijk  $24,6 \pm 5,4$  en  $15,6 \pm 2,4$  ml/u/kg. De bijbehorende gemiddelde plasmahalfwaardetijden zijn  $1,47 \pm 0,3$  en  $2,5 \pm 0,3$  uur.

### Hemodialyse

Bij patiënten met chronisch nierfalen waardoor hemodialyse nodig is, bedroeg de gemiddelde plasmahalfwaardetijd van de anti-Xa-werking na een eenmalige i.v. dosis van 5.000 IU dalteparine  $5,7 \pm 2,0$  uur, oftewel duidelijk langer dan de waarden die werden gezien bij gezonde vrijwilligers. Bij deze groep patiënten valt derhalve een grotere toename te verwachten.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tweemaal daags subcutaan (SC) dalteparine, gemeten als anti-Factor Xa-activiteit, werd gekarakteriseerd bij 89 pediatrie proefpersonen met of zonder kanker uit twee klinische studies en één observationele studie. De farmacokinetiek (PK) van dalteparine werd beschreven door middel van een 1-compartimentmodel met lineaire absorptie en eliminatie en de PK-parameters worden weergegeven in tabel 5. Na correctie voor het lichaamsgewicht nam de klaring (CL/F) af met toenemende leeftijd, terwijl het distributievolume bij steady-state  $V_d/F$  vergelijkbaar bleef. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd nam toe met de leeftijd.

**Tabel 5 - Farmacokinetische parameters van dalteparine bij pediatrische patiënten**

Parameter	Geboorte tot <8 weken	≥8 weken tot <2 jaar	≥2 jaar tot <8 jaar	≥8 jaar tot <12 jaar	≥12 jaar tot <19 jaar
<b>Aantal patiënten (N)</b>	6	13	14	11	45
Mediane leeftijd (spreiding) (jaar)	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)
Afgeleid gemiddelde (SD) CL/F (ml/u/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Afgeleid gemiddelde (SD) V <sub>d</sub> /F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Afgeleid gemiddelde (SD) t <sub>1/2β</sub> (u)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL=klaring; F=absolute biobeschikbaarheid; SD=standaarddeviatie; t<sub>1/2β</sub>=eliminatiehalfwaardetijd; V<sub>d</sub>=distributievolume.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van dalteparinenatrium is beduidend geringer dan deze van heparine. Tijdens het toxicologisch onderzoek is lokale hemorragie ter hoogte van de injectieplaats de enige significante waarneming die voortdurend werd vastgesteld na subcutane toediening van hoge doses. Dit verschijnsel was dosisafhankelijk wat incidentie en ernst betreft. Er trad geen cumulatief effect op bij de bloedingen ter hoogte van de injectieplaats.

De hemorragische reactie uitte zich door dosisgebonden veranderingen in het anticoagulerend effect, zoals gemeten door de APTT en de anti-Xa activiteit.

Het osteoporotische effect van dalteparinenatrium is niet groter dan dit van heparine.

De resultaten toonden geen orgaan toxiciteit aan, ongeacht de toedieningsweg, de posologie of de behandelingsduur. Er werd geen mutageen effect vastgesteld. Er werden geen embryotoxische of teratogene effecten waargenomen; evenmin werden effecten op de vruchtbaarheid of op de peri- en postnatale ontwikkeling aangetoond.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml - Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml - Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml - Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml - Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties, stikstof.

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml - Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacons met 4 ml) - Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml (ampullen met 4 ml) - Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml - Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (ampullen met 1 ml) - Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (spuiten met 1 ml): natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) - Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml): benzylalcohol, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties. Benzylalcohol is toegevoegd als bewaarmiddel aan de meerdosis- verpakkingsgrootten in injectieflacons van 10 ml (10 000 IU/ml) en 4 ml (25 000 IU/ml).

Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) - Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml): 2 jaar.

Fragmin 7.500 IE/0,75 ml en 10.000 IE/ml voorgevulde spuit, Fragmin 10.000 IE/1 ml ampul, Fragmin 10.000 IE/ml (10 ml injectieflacon) en Fragmin 25.000 IE/ml (4 ml injectieflacon) verdund met natriumchloride (9 mg/ml) of glucose (50 mg/ml) tot een concentratie van 2.500 IE/ml: chemische en fysieke stabiliteit is aangetoond voor 24 uur (benzylalcohol-vrije formuleringen) bij 20 °C en 48 uur (benzylalcoholbevattende formuleringen) bij 25 °C indien bewaard in een polypropyleen spuit of glazen flacon.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening en verdunning het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden na opening de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°-25° C).

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 10 ml) - Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml (injectieflacon met 4 ml): de oplossing dient binnen de 14 dagen na de eerste opening van de injectieflacon gebruikt te worden.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Voorgevulde spuit (met of zonder Needle-Trap)

De oplossing voor injectie wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (type I glas) met een naaldbeschermhuls (rubber), een zuigerdop (chloorbutylrubber), een zuigerstang (polypropyleen of polystyreen) en met of zonder een Needle-Trap als veiligheidsvoorziening. De naaldbeschermhuls kan latex bevatten (zie rubriek 4.4).

- Fragmin 2.500 IU/0,2 ml: 10 voorgevulde spuit met 0,2 ml (met of zonder Needle-Trap).
- Fragmin 5.000 IU/0,2 ml: 10 voorgevulde spuit met 0,2 ml (met of zonder Needle-Trap).
- Fragmin 7.500 IU/0,3 ml: 10 voorgevulde spuit met 0,3 ml (met of zonder Needle-Trap).
- Fragmin 10.000 IU/0,4 ml: 2 of 5 voorgevulde spuit met 0,4 ml (met of zonder Needle-Trap).
- Fragmin 12.500 IU/0,5 ml: 2 of 5 voorgevulde spuit met 0,5 ml (met of zonder Needle-Trap).
- Fragmin 15.000 IU/0,6 ml: 2 of 5 voorgevulde spuit met 0,6 ml (met of zonder Needle-Trap).
- Fragmin 18.000 IU/0,72 ml: 2 of 5 voorgevulde spuit met 0,72 ml (met of zonder Needle-Trap).

### Gegradueerde, voorgevulde spuit

- Fragmin 7.500 IU/0,75 ml: 10 gegradueerde, voorgevulde spuit met 0,75 ml.
- Fragmin 10.000 IU/ml: 10 gegradueerde, voorgevulde spuit met 1 ml.

### Injectieflacons

- Fragmin 2.500 IU/ml: 10 injectieflacons met 4 ml (=10.000 IU/4 ml).
- Fragmin 10.000 IU/ml: 1 injectieflacon met 10 ml (=100.000 IU/10 ml).
- Fragmin 25.000 IU/ml: 1 injectieflacon met 4 ml (=100.000 IU/4 ml).

### Ampullen

- Fragmin 2.500 IU/ml: 10 ampullen met 4 ml (=10.000 IU/4 ml).
- Fragmin 10.000 IU/ml: 10 ampullen met 1 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Wanneer Fragmin moet worden verdund tot een concentratie van 2.500 IE/ml, kan het worden verdund met natriumchloride (9 mg/ml) of glucose (50 mg/ml) oplossingen voor infusie in glazen flessen en plastic containers. Zie de verdunningstabel in rubriek 4.2.

Er wordt geadviseerd om de oplossing na verdunning onmiddellijk te gebruiken (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Uitgebreide instructies voor de toediening van Fragmin worden in rubriek 3 van de bijsluiter gegeven.

### Gebruik van de injectieflacons, de ampullen en de voorgevulde spuiten

Geen bijzondere vereisten.

Gebruik overeenkomstig het standaardprotocol.

### Gebruik van de voorgevulde spuit met Needle-Trap-voorziening

Dien toe overeenkomstig het standaardprotocol.

### Na toediening

De Needle-Trap bestaat uit een plastic “naaldvanger” die stevig aan het spuitetiket bevestigd is. Samen vormen deze twee componenten de Needle-Trap voorziening. De Needle-Trap is specifiek ontworpen om accidentele naaldprikken na correcte toediening van injecteerbare geneesmiddelen te voorkomen.

Om de Needle-Trap te “activeren” moet de gebruiker specifieke handelingen uitvoeren, waardoor de naald onschadelijk wordt na toediening van de injectie.

De Needle-Trap is bevestigd aan het spuitlichaam en het plastic gedeelte (vanger) loopt door tot de top van het naaldhoesje parallel aan de naald/het naaldhoesje.

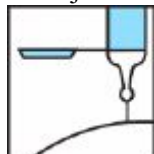
De gebruiker grijpt de top van de plastic naaldvanger en buigt deze van de naaldbeschermhuls weg.



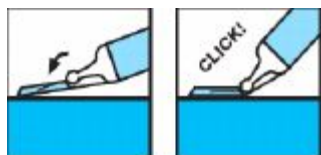
De naaldbeschermhuls wordt van de spuit verwijderd.



De injectie wordt normaal toegediend.



De naald wordt uit de patiënt verwijderd. De Needle-Trap wordt geactiveerd door de plastic vanger tegen een hard, stabiel oppervlak te drukken en met één hand het spuitlichaam naar boven tegen de naald te draaien, waardoor de naald in de vanger schuift en daar geblokkeerd wordt (wanneer de naald in de vanger geblokkeerd wordt is een “klik” hoorbaar). Om de naald permanent onbruikbaar te maken wordt ze gebogen tot de hoek tussen de spuit en het vlakke oppervlak 45° overschrijdt.



De spuit wordt correct verwijderd.



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

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml: BE153517  
 Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, injectieflacons met 4 ml: BE153501  
 Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, ampullen met 4 ml: BE209361  
 Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: BE153492  
 Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml: BE189436  
 Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml: BE172627  
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, spuiten met 1 ml: BE153447  
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, ampullen met 1 ml: BE209377  
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, injectieflacon met 10 ml: BE192245  
 Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml: BE196271  
 Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml: BE196655  
 Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml: BE196664  
 Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: BE196673  
 Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: BE175926

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 18 december 1990

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, injectieflacons met 4 ml: 18 december 1990

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/ml, ampullen met 4 ml: 07 februari 2000

Fragmin 5.000 IU (anti-Xa)/0,2 ml: 18 december 1990

Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,3 ml: 02 februari 1998

Fragmin 7.500 IU (anti-Xa)/0,75 ml: 08 januari 1996

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, voorgevulde spuit met 1 ml: 18 december 1990

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, ampullen met 1 ml: 07 februari 2000

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/ml, injectieflacon met 10 ml: 18 mei 1998

Fragmin 10.000 IU (anti-Xa)/0,4 ml: 13 oktober 1998

Fragmin 12.500 IU (anti-Xa)/0,5 ml: 13 oktober 1998

Fragmin 15.000 IU (anti-Xa)/0,6 ml: 13 oktober 1998

Fragmin 18.000 IU (anti-Xa)/0,72 ml: 13 oktober 1998

Fragmin 25.000 IU (anti-Xa)/ml: 27 juni 1996

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

10/2025

Goedkeuringsdatum: 10/2025

BEL 25J02