

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä sisältää 2 500 IU daltepariininatriumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

4 ml:n injektiopullo sisältää 44,1 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Pediatriset potilaat

Oireisen laskimon tromboemolian hoito 1 kuukauden ikäisillä ja vanhemmilla pediatrisilla potilailla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### **Tromboosiprofylaksi leikkausten yhteydessä**

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

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

2 500 IU ihon alle 1–2 tuntia ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen 2 500 IU ihon alle joka aamu, kunnes potilas on jalkeilla, yleensä vähintään 5–7 vuorokautta tai kauemmin. Lihaville potilaille, joiden paino on vähintään 90 kg, suositellaan Fragmin-profylaksiaa annoksella 5 000 IU kerran vuorokaudessa BMI:n ollessa yli 25 ja annoksella 7 500 IU kerran vuorokaudessa BMI:n ollessa vähintään 35 (ks. kohta 5.1).

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

#### Aloitus leikkausta edeltävänä iltana

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

#### Aloitus leikkauspäivänä

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

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

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

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

#### Aloitus ennen leikkausta – leikkausta edeltävänä iltana

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

#### Aloitus ennen leikkausta – leikkauspäivänä

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

#### Aloitus leikkauksen jälkeen

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

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

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

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

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

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

##### ***2.–6. kuukausi***

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

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

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

#### ***Annoksen pienentäminen kemoterapiasta johtuvassa trombositopeniassa***

##### Trombositopenia

Jos verihiutalemäärä on kemoterapiasta johtuvassa trombositopeniassa alle  $50 \times 10^9/l$ , daltepariinin

anto on keskeytettävä, kunnes verihiutalemäärä on jälleen yli  $50 \times 10^9/l$ .

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

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

<b>Paino (kg)</b>	<b>Hoito-ohjelman mukainen daltepariiniannos (IU)</b>	<b>Pienennetty daltepariiniannos (IU)</b>	<b>Annosta pienennetty keskimäärin (%)</b>
≤ 56	7 500	5 000	33
57–68	10 000	7 500	25
69–82	12 500	10 000	20
83–98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Akuutin syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

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

#### *Jatkuva laskimoinfuusio tai ihonalainen injektio*

##### Ihonalainen injektio

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

### **Taulukko 3. Annos akuutin syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian hoidossa**

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

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

Korkeintaan 190 kg painavien obeesien potilaiden, joiden munuaistoiminta on normaali,

laskimotromboosin ja keuhkoembolian varfariinisiltahoidosta on rajoitetusti kokemuksia annoksella 200 IU/kg. Tutkimustietoa ei ole saatavilla yli 190 kg painavista potilaista (ks. kohta 5.1).

#### *Suurentunut verenvuotoriski*

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

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

#### **Antikoagulaatio hemodialyysin ja hemofiltration yhteydessä**

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

#### ***Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla ei ole tunnettua verenvuotovaaraa***

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

#### Enintään neljän tunnin hemodialyysi ja hemofiltratio

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

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

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

#### Yli neljän tunnin hemodialyysi ja hemofiltratio

Bolusinjektiona 30–40 IU/kg laskimoon, minkä jälkeen infuusiona 10–15 IU/kg/h laskimoon.

#### ***Potilaat, joilla on akuutti munuaisten vajaatoiminta tai suuri verenvuotovaara***

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

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

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

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

Hoitoa suositellaan jatkettavaksi invasiiviseen toimenpiteeseen saakka (PCI tai CABG), joka voidaan

ajoittaa potilaan tilan mukaan kiireelliseksi, varhaiseksi tai konservatiiviseksi. Hoidon pituus ei saa ylittää 45 vuorokautta.

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

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

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

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

**Eritysisryhmät**

**Pediatriset potilaat**

Oireisen laskimon tromboemolian hoito 1 kuukauden ikäisillä ja vanhemmilla pediatriisilla potilailla.

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

**Oireisen laskimon tromboemolian hoito pediatriisilla potilailla**

Pediatriisille potilaille iän mukaan suositeltu aloitusannos esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 4. Aloitusannokset pediatristen potilaiden oireisen laskimon tromboemolian hoitoon	
Ikäryhmä	Aloitusannos
1 kuukaudesta alle 2 vuoteen	150 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa
2 vuodesta alle 8 vuoteen	125 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa
8 vuodesta alle 18 vuoteen	100 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa

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

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

**Anti-Xa-pitoisuuden seuranta lapsilla**

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

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

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

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

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

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

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

#### Läkkäät

Ks. kohta 4.4.

#### Maksan vajaatoiminta

Ks. kohta 4.4.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

#### Antotapa

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

#### Pediatriset potilaat

Fragmin annetaan ihon alle, mieluiten vatsan ihonalaiskudokseen anterolateraalaisesti tai posterolateraalaisesti tai reiden ulkosivuun 45°–90° kulmassa.

Tarkat ohjeet Fragmin-valmisteen antoon ovat pakkausselosteen kohdassa 3.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

Vakavat hyytymishäiriöt.

Akuutti tai subakuutti septinen endokardiitti.

Keskushermoston, silmän ja korvan vammat ja leikkaukset.

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Jos lääkäri kliinisen arvion perusteella päättää, että epiduraali- tai spinaalipuudutuksen yhteydessä tarvitaan antikoagulanttihoitoa, potilasta on tarkkailtava äärimmäisen valppaasti ja usein toistuvasti, jotta hermoston toiminnan heikkenemisen merkit ja oireet havaitaan. Näitä ovat selkäkipu, sensoriset ja motoriset puutokset (alaraajojen tunnottomuus ja heikkous), suolen tai virtsarakon toimintahäiriö. Sairaanhoidajat pitää kouluttaa havaitsemaan tällaiset merkit ja oireet. Potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteyttä hoitajaan tai lääkäriin, jos hän saa minkä tahansa näistä oireista.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jos epästabiilia sepelvaltimotautia, kuten epästabiilia angina pectorista ja non-Q-sydäninfarktia, sairastavalle potilaalle kehittyy sydäninfarkti, trombolyyttinen hoito saattaa olla aiheellinen. Trombolyyttinen hoito ei edellytä daltepariinihoidon keskeyttämistä, mutta se saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

#### *Iäkkäät*

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

#### Apuaineet

##### *Natrium*

Fragmin 2 500 IU anti-Xa/ml (4 ml:n injektio-pullo) sisältää 44,1 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 2,21 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste saatetaan laimentaa natriumia sisältävillä liuoksilla (ks. kohta 4.2 ja kohta 6.6). Tämä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

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

Samanaikainen hemostaasiin vaikuttava lääkitys (esim. verihiiutaleiden aggregaation estäjät, tulehduskipulääkkeet, glykoproteiini IIb/IIIa-reseptoriantagonistit, K-vitamiini-antagonistit,

trombolyytit ja dekstraani) saattaa voimistaa daltepariinin antikoagulanttivaikutusta.

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

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

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

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

##### Raskaus

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

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

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

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

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

##### Imetys

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

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

### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Daltepariini ei vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksia ilmenee noin 3 prosentilla estohoitoa saaneista potilaista.

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

### **Taulukko 5. Daltepariininatriumhoitoon mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset**

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

\*esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

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

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

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

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

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

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

Prospektiivisessä tutkimuksessa 37 ylipainoista laskimotromboemboliapotilasta, joiden munuaistoiminta oli normaali, sai Fragmin-hoitoa annoksella 200 IU/kg (perustuen todelliseen painoon). Hoidon aikana pienimmät anti-Xa-pitoisuudet mitattiin päivinä 3 ja 5, ja anti-Xa:n huippupitoisuudet päivänä 3. Lihavin potilas painoi 190 kg (BMI 58). Potilaat jaettiin kolmeen

painoluokkaan: 1) paino 20 % sisällä ihannepainosta, 2) paino 20–40 % enemmän kuin ihannepaino ja 3) paino yli 40 % enemmän kuin ihannepaino. Eri ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja anti-Xa-pitoisuuksissa yhdessäkään mittauksessa. Yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt tutkimuksen aikana tromboembolisia tapahtumia eikä verenvuotoa.

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

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

### Taulukko 6. Tutkimuksen demografiset tiedot ja tutkimusasetelma

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

Onnistuneiden hemodialyysikertojen keskimääräinen osuus (määritelty hemodialyysikerraksi, joka toteutui suunnitellusti ilman tarvetta lopettaa dialyysi enenaikaisesti hemodialyysikiertoon muodostuneen verihyytymän vuoksi) oli 99,9 % (2774:ssä 2776:sta arvioitavissa olleesta hemodialyysikerrasta; 50 hemodialyysikertaa suljettiin analyysistä pois, koska daltepariininatriumin vaikutusta ei voitu arvioida) ja 95 %:n luottamusväli oli 99,7–100,0 %. Yhtään hemodialyysikertaa ei lopetettu enenaikaisesti verenvuotoon liittyvän turvallisuutta koskevan tapahtuman vuoksi.

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

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

#### Pediatriset potilaat

#### Oireisen laskimon tromboemboolian hoito pediatriassa potilailla

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Laskimon tromboemboolian profylaksia pediatriisilla potilailla

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

#### Pediatriiset potilaat

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

**Taulukko 8.** Daltepariinin farmakokineettiset parametrit pediatriisilla potilailla

Parametri	Syntymästä < 8 viikon ikään	Ikä ≥ 8 viikosta < 2 vuoteen	Ikä ≥ 2 vuodesta < 8 vuoteen	Ikä ≥ 8 vuodesta < 12 vuoteen	Ikä ≥ 12 vuodesta < 19 vuoteen
Potilaiden lukumäärä (N)	6	13	14	11	45
Iän mediaani (vaihteluväli) (vuotta)	0,06 (0,04– 0,14)	0,5 (0,2– 1,91)	4,47 (2,01– 7,6)	9,62 (8,01– 10,5)	15,9 (12,0– 19,5)
Johdettu keskiarvo (keskihajonta) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Johdettu keskiarvo (keskihajonta) V <sub>d</sub> /F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Johdettu keskiarvo (keskihajonta) t <sub>½β</sub> (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = puhdistuma; F = absoluuttinen biologinen hyötyosuus; t<sub>½β</sub> = eliminaation puoliintumisaika;  
V<sub>d</sub> = jakautumistilavuus.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daltepariinatriumin akuutti toksisuus on selvästi vähäisempää kuin hepariinin. Ainoa merkitsevä johdonmukainen löydös toksisuuskokeissa oli suurten ihonalaisten annosten aiheuttama paikallinen verenvuoto injektiokohdassa. Sen esiintyvyys ja vaikeusaste riippuivat annoksesta. Injektiokohdan verenvuodot eivät kuitenkaan kumuloituneet. Verenvuotoreaktio heijastui annoksesta riippuvaisina muutoksina antikoagulanttivaikutuksissa, joita mitattiin APTT:llä ja anti-Xa-aktiivisuudella.

Daltepariinatrium ei aiheuttanut enemmän luukatoa kuin hepariini, ekvivalentit annokset daltepariinatriumia ja hepariinia aiheuttivat saman verran luukatoa.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu injektio pullo on käytettävä heti. Jos näin ei tapahdu, säilytysolosuhteet ja käyttöaika ovat käyttäjän vastuulla. Avattua säilytysaineetonta injektio pulloa ei suositella säilytettäväksi pidempään kuin 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa käyttää etikettiin painetun viimeisen käyttö päivämäärän jälkeen.

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

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Avattua säilytysaineetonta injektiopulloa ei suositella säilytettäväksi pidempään kuin 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C).

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

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 x 4 ml. Injektiopullo tyyppin I lasia, suljin bromobutyylimumia ja repäisykorkki alumiini/polypropyleeniä.

#### **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Fragmin voidaan laimentaa lasipulloon tai muovipakkaukseen pakatulla natriumkloridi-infuusioliuoksella (9 mg/ml) tai glukoosi-infuusioliuoksella (50 mg/ml).

Laimennettu liuos on suositeltavaa käyttää heti (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

Kattavat ohjeet Fragmin-valmisteen antoon ovat pakkausselosteen kohdassa 3.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

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

9860

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2010

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.1.2023