

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fragmin 2 500 IU anti-Xa/ml injektioneste, liuos
Fragmin 10 000 IU anti-Xa/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2 500 IU anti-Xa/ml: 1 ml injektionestettä sisältää 2 500 IU daltepariininatriumia.
10 000 IU anti-Xa/ml: 1 ml injektionestettä sisältää 10 000 IU daltepariininatriumia.

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.

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 ilta.

Aloitus leikkauspäivänä

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

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

Ortopediset leikkaukset (esim. lonkkaproteesileikkaus)

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

Aloitus ennen leikkausta – leikkausta edeltävänä iltana

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

Aloitus ennen leikkausta – leikkauspäivänä

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

Aloitus leikkauksen jälkeen

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

Tromboosiprofylaksi potilaille, joiden liikkuminen on rajoitettua

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

Syöpäpotilaiden oireisen laskimon 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.

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

Annoksen pienentäminen kemoterapiasta johtuvassa trombosytopeniassa

Trombosytopenia

Jos verihiutalemäärä on kemoterapiasta johtuvassa trombosytopeniassa alle $50 \times 10^9/l$, daltepariinin anto on keskeytettävä, kunnes verihiutalemäärä on jälleen yli $50 \times 10^9/l$.

Jos verihiutalemäärä on 50×10^9 – $100 \times 10^9/l$, 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 x 10⁹–100 x 10⁹/l)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Akuutin syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

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

Jatkuva laskimoinfuusio tai ihonalainen injektio**Ihonalainen injektio**

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

Taulukko 3. Annos akuutin syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian hoidossa

Paino (kg)	Annos	Kerta-annosruisku 25 000 IU/ml
46–56	10 000 IU	0,4 ml
57–68	12 500 IU	0,5 ml
69–82	15 000 IU	0,6 ml
83–	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 seuranta 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 laskimoon (i.v.).

Krooninen munuaisten vajaatoiminta, johon ei liity 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

Joko 30–40 IU/kg bolusinjektio laskimoon, minkä jälkeen 10–15 IU/kg/h laskimoinfuusiona tai ainoastaan yksi 5 000 IU:n bolusinjektio laskimoon.

Yli neljän tunnin hemodialyysi ja hemofiltratio

30–40 IU/kg bolusinjektio laskimoon, minkä jälkeen 10–15 IU/kg/h laskimoinfuusiona.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy suuri verenvuotovaara

5–10 IU/kg bolusinjektio laskimoon, minkä jälkeen 4–5 IU/kg/h laskimoinfuusiona.

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 asetyyliisilyihappohoitoa suositellaan, jos se ei erityisesti ole potilaalle vasta-aiheista. Suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa annos oli 75–325 mg/vrk paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan.

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

Hoitoa suositellaan jatkettavaksi invasiiviseen toimenpiteeseen saakka (PCI tai CABG), joka voidaan ajoittaa potilaan tilan mukaan kiireelliseksi, varhaiseksi tai konservatiiviseksi. Hoidon pituus ei saa ylittää 45 vuorokautta.

Annos määräytyy sukupuolen ja painon mukaan seuraavasti:

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

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Daltepariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Anti-Xa-pitoisuuden seuranta lapsilla

Anti-Xa:n huippupitoisuuksien mittaamista noin 4 tunnin kuluttua annoksen antamisesta on harkittava tietyillä Fragmin-hoitoa saavilla erityisryhmillä kuten lapsilla. Terapeuttista Fragmin-hoitoa kerran vuorokaudessa annettaessa suositeltava huippupitoisuus plasmassa on 0,5–1,0 IU anti-Xa/ml mitattuna 4 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Jos munuaisten fysiologinen toiminta on vähäistä ja vaihtelevaa kuten vastasyntyneillä, anti-Xa-pitoisuuksien tarkka seuranta on varmistettava. Profylaktisessa hoidossa anti-Xa-pitoisuudet olisi tavallisesti pidettävä välillä 0,2–0,4 IU/ml.

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.

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).

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Vakavat hyytymishäiriöt.

Akuutti tai subakuutti septinen endokardiitti.

Keskushermoston, silmän ja korvan vammat ja leikkaukset.

Epiduraalipuudutus ja spinaalipunktio samanaikaisesti suuriannoksisen daltepariinihoidon kanssa (suuria annoksia tarvitaan esimerkiksi akuutin syvän laskimotromboosin, keuhkoembolian ja epästabiilin sepelvaltimotaudin hoidossa).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on trombosytopenia, trombosyyttitoiminnan häiriöitä, vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, hallitsematon verenpainetauti tai hypertensiivinen tai diabeettinen retinopatia. Varovaisuutta on noudatettava myös suuriannoksisessa daltepariinihoidossa (tarvitaan esimerkiksi akuutin syvän laskimotromboosin, keuhkoembolian ja epästabiilin

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 kestokatetrit 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. Sairaanhoitajat pitää kouluttaa havaitsemaan tällaiset merkit ja oireet. Potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteyttä hoitajaan tai lääkäriin, jos hän saa minkä tahansa näistä oireista.

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

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

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

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

Erityinen varovaisuus on tarpeen silloin, kun daltepariinia tai muita pienimolekyyllisiä hepariineja ja/tai hepariinia annetaan potilaalle, jolla on nopeasti kehittyvä ja vaikea trombosytopenia (< 100 x 10⁹/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 seurantaa on harkittava tiettyjen erityisryhmien, kuten lapsipotilaiden, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, huomattavan alipainoisten tai sairaalloisen ylipainoisten potilaiden, yli 90 kg painavien potilaiden, raskaana olevien potilaiden tai verenvuotojen tai retromboosin vaarassa olevien potilaiden osalta.

Hepariini voi estää lisämunuaisten aldosteronieritystä, mikä voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti potilaille, joilla on diabetes, krooninen munuaisten vajaatoiminta, taustalla oleva metabolinen asidoosi tai suurentunut plasman kaliumpitoisuus, tai jotka käyttävät kaliumia säästäviä lääkkeitä.

Hyperkalemian vaara näyttää kasvavan hoidon pitkittymisen myötä, mutta se on yleensä reversiibeli. Riskipotilaiden plasman kaliumpitoisuus on mitattava ennen hepariinihoidon aloittamista, ja sitä on seurattava säännöllisesti varsinkin, jos hoito jatkuu yli 7 päivän ajan.

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

Kroonisen hemodialyysin yhteydessä daltepariiniannostusta on yleensä muutettava vain muutamia kertoja, joten anti-Xa-pitoisuus on tarkistettava vain muutaman kerran. Akuutin hemodialyysin yhteydessä potilaan tila voi olla epästabiliimpi ja anti-Xa-pitoisuutta on seurattava useammin.

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 epästabiliita sepelvaltimotautia, kuten epästabiliita 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

Käyttökokemus lääkkeestä lapsipotilaiden hoidossa on vähäinen. Jos daltepariinia käytetään lapsipotilaiden hoitoon, anti-Xa-pitoisuuksia on seurattava.

Iäkkäät

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen hemostaasiin vaikuttava lääkitys (esim. verihiutaleiden aggregaation estäjät, tulehduskipulääkkeet, glykoproteiini IIb/IIIa-reseptoriantagonistit, K-vitamiiniantagonistit, trombolyytit ja dekstraani) saattaa voimistaa daltepariinin antikoagulanttivaikutusta.

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

Epästabiliita sepelvaltimotautia, kuten epästabiliita 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 1000 altistunutta raskaudesta) 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 tapausarjoja 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 imevälle 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 koneiden käyttökykyyn

Daltepariini ei vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

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 ($\geq 1/10\,000$).

Taulukko 4. Daltepariininatriumhoitoon mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	<i>Haittavaikutukset</i>
Veri ja imukudos	Yleinen	Lievä trombosytopenia (tyyppi I), joka yleensä korjautuu hoidon kuluessa.
	Tuntematon*	Immunologisvälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (tyyppi II), johon voi liittyä tromboottisia komplikaatioita.
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys.
	Tuntematon*	Anafylaktiset reaktiot.
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 merkittävää 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Daltepariininatriumin antikoagulanttivaikutusta voidaan estää protamiinilla. Yksi milligramma protamiinia estää 100 IU:n daltepariininatriumannoksen anti-Xa-vaikutuksen, mutta anti-Xa-

aktiivisuus vähenee vain 25–50-prosenttisesti. Protamiini itsessään estää primaarista hemostaasia, ja sitä on käytettävä vain hätätapauksessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

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

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 135 laihdutusleikkauspotilasta, jotka saivat Fragminia tromboosiprofylaksiaan annoksella 7 500 IU vuorokaudessa. Potilaiden paino oli 148,8 kg (\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 sairaasta 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).

Pediatriiset potilaat

Tiedot daltepariinin turvallisuudesta ja tehosta lapsipotilaiden hoidossa ovat vähäisiä. Jos daltepariinia käytetään lapsipotilaiden hoitoon, anti-Xa-pitoisuuksia on seurattava.

Laajimmassa prospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin daltepariinin tehoa, turvallisuutta ja annoksen vaikutusta plasman anti-Xa-aktiivisuuteen valtimo- ja laskimotukosten estossa ja hoidossa 48 lapsipotilaalla (Nohe et al,1999).

Taulukko 5. Nohe et al (1999) tutkimuksen demografia ja tutkimusasetelma

Tutkimus- asetelma	Potilaat	Diagnosi	Käyttöaihe, Fragmin-annos, tavoite anti-Xa- pitoisuus, hoidon kesto		
			Estohoito: (n = 10)	Primaarinen hoito: (n = 25)	Sekundaarinen hoito: (n = 13)
Yhden tutkimus- keskuksen avoin tutkimus (n = 48)	<u>Ikä:</u> 31 viikkoa ennen laskettua aikaa syntyneistä 18- vuotiaisiin <u>Sukupuoli:</u> 32 mies- puolista ja 16 nais- puolista	Valtimo- tai laskimotukos, pulmonaalinen veno- okklusivinen tauti (PVOD), idiopaattinen keuhkoveren- paine-tauti (PPH)	95 ± 52 anti-Xa IU/kg s.c. kerran vuorokaudessa 0,2– 0,4 IU/ml 3–6 kk	129 ± 43 anti-Xa IU/kg s.c. kerran vuorokaudessa 0,4–1,0 IU/ml 3–6 kk	129 ± 43 anti-Xa IU/kg s.c. kerran vuorokaudessa 0,4–1,0 IU/ml 3–6 kk

Tässä tutkimuksessa daltepariinia tromboosiprofylaksiaan saaneilla 10 potilaalla ei ilmennyt tromboembolisia tapahtumia. Daltepariinia valtimo- tai laskimotukosten primaariseen antitromboottiseen hoitoon saaneista 23 potilaasta suonen täydellinen uudelleen avautuminen todettiin 7 potilaalla (30 %), osittainen uudelleen avautuminen 7 potilaalla (30 %) ja 9 potilaalla (40 %) ei todettu uudelleen avautumista. Daltepariinia onnistuneen trombolyyysin jälkeen sekundaarisena antitromboottisena hoitona saaneilla 8 potilaalla suoni pysyi täydellisesti tai osittain avoimena. Daltepariinia epäonnistuneen trombolyyysin jälkeen sekundaarisena hoitona saaneilla 5 potilaalla ei havaittu suonen uudelleen avautumista. Kahdella lapsella 48:sta (4 %) havaittiin vähäistä verenvuotoa, joka hävisi annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaiden verihiutalemäärät vaihtelivat välillä 37×10^9 – $574 \times 10^9/l$. Artikkelin kirjoittajat liittivät alle normaaliarvon ($150 \times 10^9/l$) olevat verihiutalemäärät immunosuppressiiviseen hoitoon. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu verihiutalemäärän laskua ≥ 50 %:a alkuperäisestä arvosta, mikä tarkoittaisi hepariinin indusoimaa tyypin 2 trombosytopeniaa (HIT-2). Sekä profylaksia- että hoitoryhmässä daltepariiniannokset (anti-Xa IU/kg), jotka tarvittiin tavoite anti-Xa-aktiivisuuden (IU/ml) saavuttamiseen, olivat käänteisesti suhteessa ikään ($r^2 = 0,64$, $p = 0,017$, $r^2 = 0,13$, $p = 0,013$). Annettaessa painon mukaisia annoksia antikoagulanttivaikutuksen ennustaminen on vaikeampaa lapsilla kuin aikuisilla; todennäköisesti syynä on muuttunut sitoutuminen plasmaan (ks. kohta 5.2).

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.

Pediatriset potilaat

Iältään noin 2–3 kuukautta nuoremmille tai alle 5 kg painaville vauvoille tarvitaan suurempi määrä pienimolekyylisiä hepariinia painokiloa kohti, mikä johtuu todennäköisesti daltepariinin suuremmasta jakautumistilavuudesta näillä potilailla. Vaihtoehtoisia selityksiä pienten lasten suuremmalle pienimolekyylisen hepariinin tarpeelle painokiloa kohti ovat hepariinin muuttunut farmakokinetiikka ja/tai hepariinin vähäisempi antikoagulanttivaikutus lapsilla johtuen antitrombiinin pienentyneestä

pitoisuudesta plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daltepariininatriumin 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.

Daltepariininatrium ei aiheuttanut enemmän luukatoa kuin hepariini, ekvivalentit annokset daltepariininatriumia ja hepariinia aiheuttivat saman verran luukatoa.

Daltepariininatriumin 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

2 500 IU anti-Xa/ml

Natriumkloridi 7,2–8,5 mg

Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 1 ml.

10 000 IU anti-Xa/ml

Natriumkloridi 0–7,9 mg

Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 1 ml.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

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.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

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

Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön.

Valo tai säilytys alle 0 °C ei vaikuta valmiste en laatuun.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

2 500 IU anti-Xa/ml: 10 x 4 ml. Injektiopullo tyyppin I lasia, suljin bromobutyylimikuria ja repäisykorkki alumiini/polypropyleeniä.

10 000 IU anti-Xa/ml: 10 x 1 ml. Ampulli tyyppin I lasia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimentaminen: Fragmin-injektioneste voidaan sekoittaa isotoniseen natriumkloridi-infuusionesteeseen (9 mg/ml) tai isotoniseen glukoosi-infuusionesteeseen (50 mg/ml), jotka ovat lasipullossa tai muovipussissa.

Valmiste säilyy laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 20–22 °C.

Laimennettu liuos tulisi käyttää heti mikrobiologisista syistä. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C, jos laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Fragmin-valmisteen sekoitettavuutta muihin tuotteisiin ei ole tutkittu.

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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 500 IU anti-Xa/ml: 9860
10 000 IU anti-Xa/ml: 10145

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2 500 IU anti-Xa/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2010

10 000 IU anti-Xa/ml

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.1.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.11.2018