

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orgaran 1250 anti-Xa U/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Orgaran-valmiste sisältää danaparoidinatriumia, joka on eläimen limakalvosta peräisin olevien, pienimolekyyllisten sulfatoitujen glykosaminoglykuronaanien hepariinia sisältämätön seos. Seos koostuu heparaanisulfaatista, dermataanisulfaatista sekä pienestä määrästä kondroitiinisulfaattia.

Yksi ampulli (0,6 ml) sisältää 750 anti-faktori Xa -yksikköä danaparoidinatriumia, mikä vastaa 1250 anti-faktori Xa -yksikköä 1 ml:ssa. Anti-Xa-yksikkö on määritetty kansainvälisen hepariinistandardin avulla antitrombiinia sisältävässä puskurijärjestelmässä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ampulli (0,6 ml) sisältää myös 0,9 mg natriumsulfiittia ja alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,6 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Syvän laskimotromboosin (DVT) ehkäisy tilanteissa, joissa hepariinia ei tule käyttää, mukaan lukien potilaat, joilla on hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT).

Tromboembolisten häiriöiden hoito potilailla, jotka tarvitsevat kiireellistä parenteraalista antikoagulaatiota nyt kehittyneen tai aiemmin olleen HIT:n takia.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

On huomioitava, että danaparoidinatriumin anti-Xa-yksiköiden (U) kliiniset vaikutukset ovat erilaiset kuin hepariinin ja pienimolekyyllisen hepariinin (IU).

Seuranta

Plasman anti-Xa-aktiivisuus on lineaarisesti suhteessa annettuun danaparoidinatriumannokseen.

Plasman anti-Xa-aktiivisuuden seuranta ei yleensä ole tarpeen, mutta sitä suositellaan seuraavissa

tilanteissa: potilaalla on kliinisesti merkitsevä munuaisten vajaatoiminta, aikuispotilas painaa hyvin vähän tai paljon (< 55 kg, > 90 kg), kyseessä on lapsipotilas tai potilaan sairaus ei ole stabiili. Jos antikoagulanttivaikutusta seurataan, pitää tehdä toiminnallinen antifaktori Xa -testi spesifisen kromogeenisen peptidisubstraatin avulla. Tässä testissä danaparoidinatriumia pitää käyttää standardina viitekäyrän luomisessa.

Munuaisten vajaatoiminta ja potilaat, joiden paino on > 90 kg

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai jotka painavat > 90 kg, suositellaan plasman anti-Xa-aktiivisuuden seuranta kerran tai kaksi kertaa viikossa osana ihon alle tai laskimoon annettavaa hoitoa, jotta voidaan havaita lääkkeen kertyminen tai toisaalta liian pieni annos.

Annostus

Aikuiset

Annostus käyttöaiheessa syvän laskimotromboosin estohoito

- Syvän laskimotromboosin estohoito, kun hepariinia ei pidä käyttää

Yleensä Orgaran pitää antaa injektiona ihon alle annoksina 750 anti-Xa-yksikköä kahdesti päivässä enintään 14 päivän ajan, paitsi jos tarvitaan pidempi hoito potilaille, joille ei ole muuta sopivaa antitromboottista vaihtoehtoa.

Syvän laskimotromboosin (DVT) ehkäisy tilanteissa, joissa hepariinia ei pidä käyttää, mukaan lukien potilaat, joilla on anamneesissa hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT), mutta ei tromboosia tällä hetkellä (> 3 kuukautta ennen nyt tapahtunutta hoitoon tuloa)

- ≤ 90 kg: 750 U kaksi kertaa päivässä ihon alle.
- > 90 kg: 750 U kolme kertaa päivässä tai 1250 U kaksi kertaa päivässä ihon alle.
- Enintään 14 vuorokauden ajan (tai pidempään, jos ei ole vaihtoehtoja).
- Potilaille, joilla on anamneesissa HIT (> 3 kuukautta ennen nyt tapahtunutta hoitoon tuloa ja/tai negatiivinen tulos hepariinin aiheuttamia trombosyyttivasta-aineita osoittavissa serologisissa toimintakokeissa), mutta ei tromboemboliaa, annossuositukset ovat samat kuin potilaille, joilla ei ole hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa. Jos trombosyyttimäärä on kuitenkin vähentynyt sen jälkeen, kun hepariinihoito on aloitettu uudelleen ja/tai HIT-vasta-aineiden toimintakoe on positiivinen (tai entsyymi-immunologisessa määrityksessä (EIA) optinen tiheys on > 2000), pitää käyttää täyttä danaparoidinatriumhoitoannosta.

HIT-potilaiden hoito

Kaikkien potilaiden hoito, joilla on akuutti HIT (oli tromboosia tai ei)

- Aloitusannos on 2250 U (alle 55 kg:n painoisille potilaille 1500 U, yli 90 kg:n painoisille 3750 U) boluksena laskimoon.
- Jatka laskimoinfuusiona 400 U/h 4 tunnin ajan.
- Sitten 300 U/h 4 tunnin ajan.
- Tämän jälkeen 150–200 U/h 5–7 vuorokauden ajan (tai pidempään, jos muuta sopivaa vaihtoehtoa ei ole).

Kun katsotaan, että laskimoon annettavaa hoitoa ei enää tarvita, voidaan siirtyä suun kautta otettaviin antikoagulantteihin tai danaparoidinatriumiin annoksena 750 U ihon alle 2–3 kertaa vuorokaudessa.

Plasman anti-Xa-tavoitepitoisuus on ≤ 1,0 U/ml 5–10 minuutin kuluttua bolusinjektiosta, ja 0,5–0,8 U/ml ylläpitoinfuusion aikana.

Siirtyminen danaparoidinatriumista suun kautta otettaviin antikoagulantteihin
Siirtyminen danaparoidinatriumista K-vitamiinin antagonisteihin

Siirtyminen suun kautta otettaviin antikoagulantteihin (K-vitamiinin antagonistit) on mahdollista sekä ihon alle että laskimoon annettavan hoidon aikana. Tällaisen hoidon aloittamista suositellaan vasta, kun danaparoidinatriumilla on saavutettu riittävä antitromboottinen hoitotasapaino ja trombosyyttimäärä on korjautumassa tai normalisoitunut.

1. *Danaparoidinatriumia 750 U ihon alle kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa:* suun kautta otettava antikoagulanttihoito (K-vitamiinin antagonistit) voidaan aloittaa ennen danaparoidinatriumhoidon lopettamista, jotta INR (international normalised ratio) saadaan tavoitearvoon (tämä vie yleensä 5 vuorokautta).
2. *Danaparoidinatriumia 1250 U ihon alle kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa:* suun kautta otettavaa antikoagulanttihoitoa (K-vitamiinin antagonistit) aloitettaessa danaparoidinatriumannos pitää pienentää tasolle 750 U ihon alle kaksi tai kolme kertaa päivässä, minkä jälkeen noudatetaan kohdassa 1 mainittua menettelytapaa.
3. *Danaparoidinatriuminfuusio laskimoon:* suun kautta otettavat antikoagulantit (K-vitamiinin antagonistit) voidaan antaa yhdessä infuusion kanssa (maksiminopeus 300 U/h), joka voidaan lopettaa, kun INR on saatu tarvittavaan tavoitearvoon. Jos vuotoriski on suuri, joko a) lopeta infuusio ja aloita danaparoidinatriumhoito annoksena 750 U ihon alle kaksi tai kolme kertaa päivässä, ja aloita sen jälkeen 24 tunnin kuluttua suun kautta otettava antikoagulanttihoito (K-vitamiinin antagonistit) kohdassa 1 kuvatulla tavalla tai b) lopeta infuusio, mutta älä anna enempää danaparoidinatriumia, ja aloita suun kautta otettava antikoagulanttihoito (K-vitamiinin antagonistit) 12 tunnin kuluttua.

Siirtyminen danaparoidinatriumista suoravaikutteisiin antikoagulantteihin

Danaparoidinatriumin vaihtamisesta suoravaikutteisiin antikoagulantteihin ei ole kokemusta.

HIT-potilaalle tehtävät hoitotoimenpiteet

Danaparoidinatriumhoitoa saavalle HIT-potilaalle tehtävien tiettyjen toimenpiteiden yhteydessä on useita annostusmahdollisuuksia potilaan perussairaudesta ja siihen liittyvästä hemostaasin häiriöstä riippuen.

Verisuonikirurgia tai verisuoniston invasiiviset toimenpiteet

Verisuonikirurgisia toimenpiteitä ovat perifeerisen valtimosiirteen liittäminen, endarterektomia, aneurysman korjausleikkaus ja trombektomia. Verisuoniston invasiivisia toimenpiteitä ovat sepelvaltimon pallolaajennus (ja stentin asennus tai ei stentin asennusta), aortan vastapulsaattorin asentaminen tai poisto, alaonttolaskimon suodattimen asentaminen tai poisto, sydämen katetrointi tai -angiografia, valtimo-laskimosuntin asentaminen jne.

Verisuoniston toimenpiteet, joissa ei tarvittu sydän-keuhkokonetta:

- ennen toimenpidettä/leikkausta: ≤ 90 kg: 2250 U boluksena laskimoon, > 90 kg: 3750 U boluksena laskimoon
- leikkauksen jälkeen: vähintään 6 tunnin kuluttua leikkauksesta (kun riittävä hemostaasi on saavutettu): 150–200 U/h 5–7 vuorokauden ajan
- tämän jälkeen voidaan siirtyä suun kautta otettaviin antikoagulantteihin tai danaparoidiin 750 U ihon alle kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa.

Seurannan aikana anti-Xa:n tavoitepitoisuus plasmassa on 0,5–0,7 U/ml 5–10 minuuttia boluksen jälkeen ja 0,5–0,8 U/ml infuusion aikana.

Laskimoon annettavia lisäbolusannoksia ei tarvita angioplastiaan, jos se tehdään 6 tunnin kuluessa sydämen katetroinnista ja siihen on jo aloitettu tämä hoito, eikä vastapulsaattorin poistoon, jos potilas saa danaparoidinatriumia tromboosin estoon jo vastapulsaattorin ollessa paikoillaan.

Kardiopulmonaaliset toimenpiteet

- Leikkauksen aikana:
125 U/kg boluksena laskimoon leikkauksen aikana torakotomian jälkeen.

Samanaikaisesti: 3 U/ml sydän-keuhkokoneen esitäyttönesteeseen.

Sydän-keuhkokoneeseen kytkettynä olon aikana: Potilaan ollessa kytkettynä sydän-keuhkokoneeseen aloitetaan 7 U/kg/h infuusiona. Tämä lopetetaan 45 minuuttia ennen arvioitua koneesta pois kytkemistä.

Jos leikkauksen aikana ilmenee hyytymiä: 1250 U (750 U, jos potilaan paino < 55 kg) boluksena laskimoon, jos koneesta pois kytkemiseen on alle 1 tunti; hemostaasiin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

- Ylläpitohoito leikkauksen jälkeen

1250 U kaksi kertaa vuorokaudessa tai 750 U kolme kertaa vuorokaudessa ihon alle tai infuusiona laskimoon 150–200 U/h. Tämä aloitetaan, kun riittävä hemostaasi on saavutettu (= 6–12 tunnin kuluttua leikkauksesta), ja jatketaan niin kauan kuin on tarpeen.

Koska danaparoidinatriumia ei voi neutraloida protamiinilla tai muilla tavallisilla antagonistilla, mahdollinen leikkauksenjälkeinen verenvuoto voi olla vaikea-asteista eikä sitä pystytä nopeasti estämään toisin kuin muuntyyppisten leikkausten ja potilaiden (kaikki muut leikkaukset tai verisuoniston invasiiviset toimenpiteet) yhteydessä, jolloin voimakas (leikkauksenjälkeinen) verenvuoto on harvinaista. Danaparoidinatriumia suositellaan siksi pääasiassa estolääkitykseksi leikkauksen jälkeen, ja leikkausten yhteydessä ainoastaan sellaisille potilaille, joille ei ole muuta sopivaa antitromboottista vaihtoehtoa eikä leikkausta voida siirtää, kunnes HIT-vasta-aineet ovat poistuneet verenkierrosta (jolloin hepariinia voidaan taas käyttää vain leikkausta varten) (ks. kohta 4.4).

Plasman anti-Xa-pitoisuuksia ei yleensä tarvitse seurata leikkauksen aikana. Jos se on välttämätöntä, pitää ottaa seuraavat näytteet plasman anti-Xa-pitoisuuksien seuraamiseksi: näyte ennen danaparoidinatriumin antoa, 10 minuutin kuluttua torakotomian jälkeen annetusta boluksesta, 10 minuuttia sydän-keuhkokoneeseen kytkemisen jälkeen, kaksi näytettä leikkauksen aikana ja yksi näyte heräämössä.

Nämä mittaukset voivat ainakin auttaa yhdistämään verenvuodon määrän näytteenottoajankohtina suhteessa anti-Xa-aktiivisuuteen leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Käytettäessä sopivaa määritysmenetelmää ja oikeaa danaparoidinatriumin viitekäyrää plasman anti-Xa-aktiivisuuden pitää mieluiten olla korkeintaan 1,5–2,0 U/ml eikä se saa leikkauksen aikana laskea alle 0,8 U/ml. Potilaiden vasteissa on kuitenkin yksilöllisiä eroja. Saman annoksen aiheuttama vaste vaihtelee siten, että anti-Xa-aktiivisuuden huippu on 0,5–2,5 U/ml, mikä saattaa johtua eri määritysmenetelmistä tai yksittäisten potilaiden herkyydestä tai molemmista. Kun lähtökohtana käytetään pitoisuutta ennen danaparoidinatriumin antamista, yksittäisen potilaan vasteet ovat kuitenkin luotettavia viitteitä havaituista muutoksista.

Danaparoidinatriumia on käytetty onnistuneesti muutamissa ilman sydän-keuhkokonetta tehdyissä sepelvaltimon ohitusleikkauksissa, mutta optimaalista annostusohjetta ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Annostus lapsille (17 ikävuoteen saakka):

Annostusohjeet ovat yleistyksiä tähän mennessä saadusta käyttökokemuksesta. Annosvaste voi kuitenkin olla erilainen myös samanikäisillä ja -painoisilla lapsilla. Tämän vuoksi annostuksen tulee pohjautua plasman anti-Xa-vasteeseen ja tasapainoon halutun tehon ja verenvuotoriskin välillä (ks. taulukko 2).

Taulukko 1 Annostus pediatrisille potilaille

Hoitotilanne	Ikäluokittelu	Annostus	Plasman anti-Xa-aktiivisuus
Tromboosin estohoito	≤ 2 vuotta	8–144 U/kg/vrk ihon alle	0,1–0,4 U/ml

	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	20–25 U/kg/vrk ihon alle	0,1–0,4 U/ml
Maksan veno-okklusiivinen tauti	≤ 2 vuotta	Ei tietoja	Ei riittäviä tietoja
	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	30 U/kg kaksi kertaa vuorokaudessa	Ei riittäviä tietoja
Tromboosin hoito	≤ 2 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	30 U/kg + 29–130 U/kg/vrk boluksena laskimoon	0,4–0,7 U/ml laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen 0,4–0,8 U/ml vakaassa tilassa
Sydämen katetrointi	≤ 2 vuotta	48–120/kg boluksena laskimoon	0,5–0,7 U/ml boluksen jälkeen
	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
Hemodialyysi	≤ 2 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	27–86 U/kg boluksena laskimoon	0,5–0,8 U/ml dialyysin aikana
Jatkuva peritoneaalidialyysi	≤ 2 vuotta	5–43 U/kg	Ei riittäviä tietoja
	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	Ei tietoja	Ei riittäviä tietoja
Sydänleikkaus	≤ 2 vuotta	350 U/kg/leikkaus	0,8–2,0 U/ml leikkauksen aikana
	2–7 vuotta	Ei tietoja	Ei tietoja
	7–17 vuotta	> 150–311 U/kg/leikkaus	0,8–2,0 U/ml leikkauksen aikana

Danaparoidinatriumin käytöstä 2–7-vuotiaille lapsille ei ole kokemusta.

Iäkkäät potilaat

Anti-faktori Xa -aktiivisuuden puhdistuman ei ole osoitettu olevan iäkkäillä merkittävästi heikentynyt, jos heillä ei ole keskivaikkea tai vaikeaa munuaisten toimintahäiriötä, joten heille suositellaan tavanomaista annostusta.

Anto spinaali- tai epiduraalipuudutuksen tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulantteja epiduraali- tai spinaalipuudutuksen tai epiduraalisen tai spinaalisen kivunhoidon tai lannepiston yhteydessä, tarkkaa neurologista seuranta suositellaan neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Harkitse danaparoidinatriumin käytön välttämistä ainakin 4 tunnin ajan spinaali- tai epiduraalipiston tai katettrin poistamisen jälkeen. Viiveen on perustuttava hyötyjen ja riskien arviointiin, jossa otetaan huomioon sekä tromboosiriski että toimenpiteeseen liittyvä verenvuotoriski ja potilaan riskitekijät.

Antotapa

Injektio ihon alle tai laskimoon tai infuusio laskimoon (ks. taulukko 2 jäljempänä) Danaparoidinatriumia ei saa antaa lihakseen.

Laimennussuositus

Lisää 3 ampullia (2250 U) danaparoidinatriumia 250 ml:aan infuusionestettä (keittosuolaliuos, glukoosi-keittosuolaliuos, glukoosiliuos jne.), jolloin saadaan 9 U/ml.

Taulukko 2 Antotapa

Haluttu infuusionopeus	Infuusionopeus
400 U/h	44 ml/h
300 U/h	33 ml/h
200 U/h	22 ml/h

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hemorraginen aivoverisuonitapahtuma edellisten 3 kuukauden aikana.
- Vaikea-asteinen, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio.
- Aktiivinen maha-pohjukaissuolihaava, ellei se ole syynä leikkaukseen.
- Diabeettinen retinopatia.
- Spinaali- tai epiduraalipuudutus tai paikallispuudutus, kun danaparoidinatriumia on käytetty edeltävien 24 tunnin aikana (ks. kohta 4.4).

Seuraavat vasta-aiheet eivät päde, jos kyseessä on HIT-potilas eikä vaihtoehtoista antitromboottista hoitoa ole saatavilla:

- vaikea-asteinen verenvuototaipumus, esim. hemofilia ja idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta
- akuutti bakteeriperäinen endokardiitti
- tuore (< 1 viikko) tai aktiivinen verenvuoto (esim. kallonsisäinen verenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, silmänsisäinen verenvuoto, keuhkoverenvuoto)
- keskushermostovaurio tai aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Danaparoidinatriumin ja hepariinin aiheuttamien vasta-aineiden välisten serologisten ristireaktioiden ilmaantuvuus ennen hoidon aloittamista on noin 5 %, mutta yksi pääasiallisista syistä hoitoa edeltävään danaparoidiristireaktioon näyttää olevan aiemmin annetusta hepariinista verenkiertoon jääneet hepariinijäämät. Danaparoidinatriumhoidon aikana kehittyvien kliinisten ristireaktioiden ilmaantuvuus on noin 3 %, ja monilla näistä potilaista serologisten ristireaktioiden testin tulos ennen hoitoa oli negatiivinen. Vaikka vasta-aineiden aiheuttaman trombosytopenian ja tromboosin riski on hyvin pieni danaparoidinatriumhoidon aikana (ts. kliininen ristireaktio), trombosyyttimääritykset on syytä tehdä ensimmäisen hoitoviikon aikana päivittäin, toisen ja kolmannen hoitoviikon aikana joka toinen päivä ja sen jälkeen viikoittain tai kuukausittain. Jos ennen hoidon aloittamista tehty danaparoidinatriumristireaktiotesti on positiivinen ja danaparoidinatriumia halutaan silti käyttää, trombosyyttimäärä pitää tarkistaa päivittäin, kunnes danaparoidinatriumhoito lopetetaan. Jos vasta-aineiden aiheuttamaa trombosytopeniaa esiintyy, danaparoidinatriumin käyttö on lopetettava ja harkittava muuta hoitoa.

Lisääntynyt verenvuotoriski

Danaparoidinatriumia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta ja siihen liittyvä heikentynyt hemostaasi, maha-suolikanavan haavaumia tai muita sairauksia, jotka voivat lisätä verenvuotovaaraa elintärkeisiin elimiin tai ruumiinosiin.

Koska HIT-potilailla voi sydän-keuhkokoneen käytön jälkeen ilmetä vaikea-asteista verenvuotoa, danaparoidinatriumia ei suositella kyseisen toimenpiteen aikana, paitsi jos muuta antitromboottista hoitoa ole saatavilla (ks. kohta 4.2).

Välittömät yliherkkyysoireet

Danaparoidinatrium sisältää natriumsulfiittia. Natriumsulfiitti voi aiheuttaa bronkospasmin ja/tai anafylaktisen sokin potilaille, joilla on astma ja jotka ovat yliherkkiä sulfiitille.

Hemostaasiin vaikuttavat lääkevalmisteet

Danaparoidinatriumia pitää käyttää varoen potilaille, jotka saavat suun kautta otettavaa antikoagulanttihoitoa tai lääkkeitä, jotka vaikuttavat trombosyyttien toimintaan (esim. trombosyyttien estäjät, tulehduskipulääkkeet) (ks. kohta 4.5).

Spinaali- tai epiduraalipuudutus tai lannepisto

Spinaali- tai epiduraalipuudutusta tai lannepistoa ei saa tehdä 24 tuntiin danaparoidinatriumhoitoannosten antamisesta (ks. myös kohta 4.3).

Hepariinien samanaikaisessa käytössä spinaali- tai epiduraalipuudutuksen tai spinaalipiston yhteydessä on raportoitu neuraksiaalisiä hematoomia, joista on aiheutunut pitkäaikainen tai pysyvä halvaantumisen. Tällaisia tapahtumia ei ole raportoitu danaparoidinatriumin käytössä annoksina enintään 750 U kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällaisten tapahtumien riski on tavanomaista suurempi käytettäessä leikkauksen jälkeen epiduraalitalaan asetettua kestopatenttia, samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa lisälääkitystä, kuten tulehduskipulääkkeitä, trauman aiheuttaneiden tai toistuvien epiduraali- tai spinaalipistojen yhteydessä tai potilaille, joille on aiemmin tehty selkärangan leikkaus tai joilla on selkärangan epämuodostuma. Danaparoidinatriumin ja epiduraali- tai spinaalipuudutuksen tai epiduraalisen tai spinaalisen kivunlievityksen tai spinaalipiston samanaikaiseen käyttöön liittyvän mahdollisen verenvuotoriskin vähentämiseksi on huomioitava danaparoidinatriumin farmakokineettinen profiili (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatettrin asettaminen tai poisto tai lannepisto on paras tehdä, kun danaparoidinatriumin antikoagulanttivaikutus on vähäinen, mutta kunkin potilaan riittävän vähäisen antikoagulanttivaikutuksen tarkkaa ajoitusta ei tiedetä. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/minuutti, danaparoidinatriumin käyttöä on harkittava tarkemmin, sillä sen eliminaatio on tavanomaista hitaampaa.

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali- tai spinaalipuudutuksen tai lannepiston yhteydessä, neurologisen vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä, kuten selkäkipua, tuntoaistin ja motorisia puutoksia (alaraajojen tunnottomuus ja heikkous) sekä suoliston ja virtsarakon toimintakykyä on tarkkailtava erityisen huolellisesti ja tiheästi. Sairaanhoidajat on koulutettava havaitsemaan näihin liittyvät oireet ja löydökset. Potilaita pitää kehottaa kertomaan heti sairaanhoitajalle tai lääkärille, jos heille ilmaantuu jotakin näistä oireista. Jos spinaalihakematooman oireita tai löydöksiä epäillään, kiireelliset tutkimukset ja hoito on käynnistettävä ja on harkittava selkäydinkanavan dekompressiota, vaikka tällainen hoito ei välttämättä estä tai korjaa neurologisia seurauksia.

Apuainevaroitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumsulfiittia, joka saattaa harvoin aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hemostaasiin vaikuttavat lääkevalmisteet

Danaparoidinatriumia voidaan käyttää ehdotonta varovaisuutta noudattaen yhdessä K-vitamiinin antagonistien, trombosyyttien toimintaan vaikuttavien lääkkeiden (kuten asetyyliisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet), hyytymiä liuottavien lääkeaineiden tai mahdollisesti haavaumia aiheuttavien lääkkeiden (kuten kortikosteroidien) kanssa.

Antikoagulanttien seuranta

Suun kautta otettavien antikoagulanttien antikoagulanttiaktiivisuuden seuranta protrombiiniajan ja Trombotest-määrityksen perusteella on epäluotettavaa viiden tunnin ajan danaparoidinatriumin antamisesta.

Kilpirauhasen toimintakokeet

Danaparoidinatriumin vaikutuksesta kilpirauhasen toimintakokeisiin ei ole tietoja.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Danaparoidinatriumin käytöstä raskauden aikana on saatavilla vähän tietoja. Tapausselostukset eivät viittaa haitallisiin vaikutuksiin.

Pienessä määrässä synnytyksen jälkeen tutkittuja napaverinäytteitä ei havaittu danaparoidinatriumista aiheutunutta anti-Xa-aktiivisuutta.

Eläinkokeissa ei havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Danaparoidinatriumia ei yleisesti suositella käytettäväksi naisille raskauden aikana, mutta sitä voidaan käyttää, jos muu antitromboottinen hoito ei lääketieteellisistä syistä sovi (esim. HIT-potilailla tai viivästynyt hepariinin aiheuttama ihon herkkyysreaktio).

Imetys

Anti-Xa-aktiivisuuden suhteen tutkituissa rintamaitonäytteissä ei ollut anti-Xa-aktiivisuutta tai sitä oli merkityksettömän vähän (määrä hydrolysoituu lapsen mahassa ja muuttuu vaarattomaksi).

Jos vaihtoehtoinen antitromboottinen hoito ei lääketieteellisistä syistä sovi (esim. HIT-potilaille), danaparoidinatriumia voidaan käyttää imetyksen aikana, mutta tiedot tästä ovat vähäiset.

Hedelmällisyys

Danaparoidinatriumin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Danaparoidinatriumilla ei tiedetä olevan vaikutuksia ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Danaparoidinatrium saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100 - < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos	trombosytopenia*, hepariinin aiheuttama trombosytopenia		immunologinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys, lääkeaineyliherkkyys	
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	purppura, makulopapulaarinen ihottuma, erytematoottinen ihottuma, kutina, urtikaria	yleistynyt ihottuma, makulovesikulaarinen ihottuma, ihottuma injektion tai infuusion antokohdassa, makulaarinen ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		injektion antopaikan reaktio	injektion antopaikan: - verenvuoto - epämukavuuden tunne - yliherkkyys - ärsytys - kylmyyden tunne - kutina injektion tai infuusion antopaikan: - eryteema - kipu - turvotus - lämmön tunne infuusion antopaikan: - mustelma - reaktio
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	toimenpiteen jälkeinen hematooma, leikkauksen aikainen verenvuoto	leikkaushaavan verenvuoto, anastomoosiin liittyvä verenvuoto

*Vasta-aineen aiheuttamaa trombosytopeniaa, jota (pienimolekyylinen) hepariini voi aiheuttaa, on havaittu danaparoidinatriumin käytön aikana, mutta vain potilailla, jotka ovat jo aiemmin herkistyneet joko hepariinille tai pienimolekyyliselle hepariinille (ks. kohta 4.4).

Kaikki tässä kohdassa edellä mainitut termit sekä synonyymitermit (samaa tai lievempää vaikeusastetta olevat) ovat MedDRA-termistön mukaisia ja katsotaan oletettaviksi haittavaikutuksiksi.

Verenvuodot ovat danaparoidinatriumin oletettavia haittavaikutuksia. Näin ollen myös oireet ja löydökset, jotka selkeästi suoraan liittyvät verenvuotoon (esim. anemia, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus, punasolujen määrä, hematokriitti, heikotus, väsymys, tamponaatio) ovat oletettavia haittavaikutuksia.

Hyvin harvoin on raportoitu epiduraali- ja spinaalihematoomia, kun hepariinia tai pienimolekyylistä hepariinia on käytetty estohoitoon epiduraali- tai spinaalipuudutuksen ja lannepiston yhteydessä.

Nämä hematoomat ovat aiheuttaneet eriasteista neurologista vajaatoimintaa, mukaan lukien pitkittynyt tai pysyvä halvaantuminen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Danaparoidinatriumin käytöstä lapsille on vain vähän tietoja. Danaparoidinatriumin turvallisuusprofiilin ei kuitenkaan katsota olevan pediatrisilla potilailla ja aikuisilla erilainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Vakavassa verenvuodossa, joka ei johdu leikkausvirheestä, danaparoidinatriumin antaminen on lopetettava ja harkittava jääplasmasiirtoa, tai jos verenvuoto on hallitsematonta, on harkittava plasmafereesiä. Vaikka protamiini neutralisoi osittain danaparoidinatriumin antikoagulanttiaktiivisuutta, sen merkitys verenvuodon tyrehtyttämisessä on epäselvä eikä sitä sen vuoksi voida suositella. Danaparoidinatriumin anti-Xa-aktiivisuuden vaikutuksille ei tällä hetkellä tunneta antagonistia.

Pediatriset potilaat

Edellä kuvatut aikuisille tarkoitetut asianmukaiset toimenpiteet pitää ottaa huomioon pediatristen potilaiden yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniiryhmä, ATC-koodi: B01AB09.

Vaikutusmekanismi

Sekä eläinmalleissa että ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa danaparoidinatriumin on osoitettu olevan tehokas antitromboottinen aine. Terapeuttisia annoksia käytettäessä danaparoidinatriumilla ei ole tai on vain vähäinen vaikutus hemostaattiseen tulppamuodostukseen, trombosyyttien toimintaan sekä trombosyyttien aggregaatioon, eikä sillä ole merkittävää vaikutusta vuotoaikaan suositusannoksia käytettäessä. Vuotoajan pidentymistä on joskus havaittu suurien laskimoon tai ihon alle annettujen annosten jälkeen. Danaparoidinatriumin antikoagulanttiaktiivisuus hyytymismäärityksissä, kuten protrombiiniaika, aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, kaoliini-kefaliinihiyytymisaika ja trombiiniaika, on vähäinen ja sille on ominaista hyvin tasainen annos-vastekäyrä suhteellisen suurillakin annoksilla.

Veren hyytymisen viimeinen vaihe, fibrinogeenin muuttuminen fibriniksi, riippuu ratkaisevasti trombiini tuotannosta, johon tekijä Xa ja trombiini myötävaikuttavat merkittävästi. Danaparoidinatriumin

antikoagulanttiprofiilille on tyypillistä suuri anti-faktori Xa:n ja antitrombiinin aktiivisuuksien suhde, mikä johtaa tehokkaaseen trombiinituotannon ja trombimuodostuksen estoon. Anti-Xa-aktiivisuuden välittäjänä toimii antitrombiini, eivätkä endogeeniset hepariinia neutraloivat tekijät inaktivoi sitä. Vähäisen trombiiniaktiivisuuden eston välittäjänä toimii hepariinikofaktori II ja antitrombiini. Eläinkokeissa on osoitettu, että heparaanisulfaattifraktio, jolla on heikko affiniteetti antitrombiiniin ja jolla ei ole merkittävää vaikutusta hyytymistekijä Xa:han ja IIa:han *in vitro*, myötävaikuttaa huomattavasti antitromboottiseen aktiivisuuteen. Tämä selittyy vain osin trombiinivälitteisen hyytymistekijä IX:n aktivaation estolla.

Danaparoidinatriumilla esiintyy vähän serologisia ristireaktioita (noin 5 %) hepariinin indusoiman vasta-aineen kanssa. Tämä voidaan selittää sillä, että danaparoidinatrium ei sisällä hepariinia ja että sen sulfaatioaste on pieni ja varaus negatiivinen (ks. kohta 4.4).

Danaparoidinatriumin on myös osoitettu häiritsevän hepariinin indusoimien trombosyyttivasta-aineiden sekä niiden kohteen interaktiota ja siten mahdollisesti vähentävän trombosyyttien aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Seuraavissa kohdissa on yhteenveto Orgaran-valmisteen kliinisestä käyttökokemuksesta HIT-potilailla (tai muissa hepariinin intoleranssitapauksissa) tietyissä kliinisissä tilanteissa. Tiedot perustuvat kliinisiin hoitotuloksiin potilailla, joita on hoidettu Orgaran-valmisteella kliinisissä tutkimuksissa tai erityislupakäytössä, kirjallisuuskatsauksiin ja spontaaneista vakavista haittavaikutusraporteista saatuihin tietoihin.

- *Munuaisten vajaatoiminta, jonka hoidossa tarvitaan kehonulkoista verenkiertoa*

** Jaksoittainen hemodialyysi:*

Orgaran-valmisteen kliininen käyttökokemus jaksoittaisessa hemodialyysissä perustuu 232 tapaukseen. Potilaat saivat yleensä 3750 U boluksena laskimoon juuri ennen kumpaakin kahta hemodialyysia. Jotta välttyttiin antikoagulanttiaktiivisuuden kumuloitumiselta, annosta säädettiin ennen dialyysia määrätyn plasman anti-Xa-pitoisuuden perusteella. Dialyysin aikana plasman anti-Xa-pitoisuus pidettiin välillä 0,5–0,8 anti-Xa U/ml. 3–5 dialyysin jälkeen ennen dialyysia lasketut annokset pysyivät yleensä samoina.

** Jatkuva munuaisten korvaushoito (hemofiltratio, hemodialyysi):*

Orgaran-valmisteen kliininen käyttökokemus jatkuvassa munuaisten korvaushoidossa perustuu 106 tapauselostukseen. Siinä käytettiin jatkuvaa annostelua, kuten tromboosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ”Tromboembolisten häiriöiden hoito”). Jos hyytyminen lyhensi hemofiltterin käyttöikää huomattavasti aikaisempien hepariinihoitojen aikana, infuusionopeutta piti lisätä ylläpito-hoidon ensimmäisinä tunteina (nopeuteen 600 U/h saakka neljän tunnin ajaksi).

- *Huuhteluannokset:*

14 tapauksen perusteella, joissa Orgaran-valmisteella huuhdeltiin laskimoletkuja ja liitäntäportteja, yhdestä ampullista (= 750 U) käytettiin 5–10 ml Orgaran-liuosta, joka laimennettiin 50 ml:aan keittosuolaliuosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset tutkimukset ovat pääasiassa perustuneet danaparoidinatriumin olennaisimpien antikoagulanttiaktiivisuuksien kinetiikkaan, koska spesifisiä kemiallisia analyysimenetelmiä ei ole käytettävissä.

Eläinmalleissa danaparoidinatriumin trombiinin muodostumista estävän vaikutus ja antitromboottinen aktiivisuus liittyivät ajallisesti voimakkaasti toisiinsa, mutta vaikutusta plasman anti-Xa-aktiivisuuteen on yksinkertaisinta mitata, minkä vuoksi sitä käytetään seurantaan.

Imeytyminen

Danaparoidinatriumin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on lähes 100 %; absoluuttinen biologinen hyötyosuus arvioidaan ihon alle annetun danaparoidinatriumin vaikutuksesta plasman anti-Xa-aktiivisuuteen. Ihmisellä plasman anti-Xa-aktiivisuushuippu saavutetaan noin 4–5 tunnin kuluttua annoksesta. Plasman anti-Xa-aktiivisuuden vakaan tilan pitoisuus saavutetaan yleensä 4–5 päivän kuluessa annoksesta. Trombiinimuodostusta estävän aktiivisuuden mittauksen perusteella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan aikaisemmin eli 1–2 vuorokauden kuluessa.

Eliminaatio

Anti-Xa-aktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika on noin 25 tuntia ja trombiinimuodostusta estävän aktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia sekä ihon alle että laskimoon tapahtuneen annon jälkeen, ja ne ovat annoksesta, iästä ja sukupuolesta riippumattomia.

Danaparoidinatrium eliminoituu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta, ja eläinkokeet osoittavat, että maksa ei ole osallisena sen metaboliassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman anti-faktori Xa -aktiivisuuden eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet danaparoidinatriumilla teratogeenista vaikutusta. Valmisteen siirtyminen marsuilla istukan läpi oli erittäin vähäistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- natriumsulfitti
- natriumkloridi
- injektionesteisiin käytettävä vesi
- kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 48 tuntia 15–25 °C:ssa, kun danaparoidinatrium on laimennettu tavanomaisiin infuusionesteisiin.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen valmisteen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laatikossa on kymmenen 1 ml:n lasiampullia, joista kukin sisältää 750 anti-faktori Xa -yksikköä (0,6 ml) danaparoidinatriumia (1250 anti-faktori Xa -yksikköä/ml).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Danaparoidinatrium on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa ja se voidaan sekoittaa niihin: 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste, 5 % glukoosi-infuusioneste ja glukoosi-natriumkloridi-infuusioneste, Ringerin liuos ja Ringerin laktaatti.

Valmiste kehoitetaan hävittämään, jos sen ulkonäkö on muuttunut tai pakkaus on vaurioitunut.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13652

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.9.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2018