

## 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, pienimolekyylisten sulfatoitujen glykosaminoglykuronaanien hepariinia sisältämätön seos. Seos koostuu heparaanisulfaattista, dermataanisulfaattista 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, annossuosituksen 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 määrittäyksessä (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:  $\leq 90$  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 pediatrialle potilaille**

| <b>Hoitotilanne</b>             | <b>Ikäluokittelu</b> | <b>Annostus</b>                    | <b>Plasman anti-Xa-aktiivisuus</b> |
|---------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 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.

#### *lääkkäät potilaat*

Anti-faktori Xa -aktiivisuuden puhdistuman ei ole osoitettu olevan iäkkäillä merkittävästi heikentynyt, jos heillä ei ole keskivaikeaa 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 katetrin 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-keittosuola liuos, 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 trombositopeninen 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 trombositopenian ja tromboosin riski on hyvin pieni danaparoidinatriumhoidon aikana (ts. kliininen ristireaktio), trombositymääritykset 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, trombositymäärä pitää tarkistaa päivittäin, kunnes danaparoidinatriumhoito lopetetaan. Jos vasta-aineiden aiheuttamaa trombositopeniaa 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 trombositien toimintaan (esim. trombositien 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 neuraksiaalisia hematoomia, joista on aiheutunut pitkäaikainen tai pysyvä halvaantuminen. 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 kestokatetria, 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). Epiduraalikatetrin 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 kreatiinipuhdistuma 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-potilailla), danaparoidinatriumia voidaan käyttää imetyksen aikana, mutta tiedot tästä ovat vähäiset.

#### Hedelmällisyys

Danaparoidinatriumin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa.

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

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     | ≥ 1/10                                                             |
| Yleinen           | ≥ 1/100 – < 1/10                                                   |
| Melko harvinainen | ≥ 1/1 000 – < 1/100                                                |
| Harvinainen       | ≥ 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.

| <b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>                     | <b>Yleinen</b>                                                | <b>Melko harvinainen</b>                                                                           | <b>Harvinainen</b>                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Veri ja imukudos                                    | trombosytopenia*,<br>hepariinin aiheuttama<br>trombosytopenia |                                                                                                    | immunologinen<br>trombosytopeninen<br>purppura                                                                                          |
| Immuunijärjestelmä                                  |                                                               | yliherkkyys,<br>lääkeaineyleherkkyys                                                               |                                                                                                                                         |
| Iho ja ihonalainen<br>kudos                         | ihottuma                                                      | purppura,<br>makulopapulaarinen<br>ihottuma,<br>erytematoottinen<br>ihottuma, kutina,<br>urtikaria | yleistynyt ihottuma,<br>makulovesikulaarinen<br>ihottuma, ihottuma<br>injektion tai infuusion<br>antokohdassa,<br>makulaarinen ihottuma |
| Yleisoireet ja<br>antopaikassa<br>todettavat haitat |                                                               | injektion antopaikan<br>reaktio                                                                    | injektion antopaikan:<br>- verenvuoto<br>- epämukavuuden<br>tunne<br>- yliherkkyys<br>- ärsytys<br>- kylmyyden<br>tunne<br>- kutina     |



|                                           |                                   |                                                                   |                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                   |                                                                   | injektion tai infuusion antopaikan:<br>- eryteema<br>- kipu<br>- turvotus<br>- lämmön tunne<br>infuusion antopaikan:<br>- mustelma<br>- 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 spinaalihakematoomia, kun hepariinia tai pienimolekyylisiä 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 turvallisuusprofiiliin 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](http://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 eläimille 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-kefaliinihyytymisaika ja trombiiniaika, on vähäinen ja sille on ominaista hyvin tasainen annos-vastekäyrä suhteellisen suurillakin annoksilla.

Veren hyytymisen viimeinen vaihe, fibrinogeenin muuttuminen fibriniksi, riippuu ratkaisevasti trombiinituotannosta, 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 kumuloidumiselta, annosta

säädettiin ennen dialyysyä määritetyn 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 dialyysyä lasketut annokset pysyivät yleensä samoina.

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

Orgaran-valmisteeseen 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 hemofiltratin käyttöä huomattavasti aikaisempien hepariinihoitojen aikana, infuusionopeutta piti lisätä ylläpitoisuuden 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. Valmisteeseen siirtyminen marsuilla istukan läpi oli erittäin vähäistä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

- natriumsulfiitti
- 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 jäätyä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (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 hävittämiselle 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**

Viatrix Oy  
Vaisalantie 2-8  
02130 Espoo

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

13652

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.9.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.7.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.2.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orgaran 1250 anti Xa-U/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Orgaran innehåller danaparoidnatrium, en heparinfri blandning av småmolekylära sulfaterade glykosaminoglykaner som härrör från djurs slemhinnor. Blandningen består av heparansulfat, dermatansulfat och en liten mängd kondroitinsulfat.

En ampull (0,6 ml) innehåller 750 anti-faktor Xa-enheter danaparoidnatrium, motsvarande 1250 anti-faktor Xa-enheter per 1 ml. Anti-Xa-enheten har bestämts med hjälp av internationella heparinstandarder i ett antitrombin-innehållande buffertsystem.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

En ampull (0,6 ml) innehåller 0,9 mg natriumsulfid och mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,6 ml d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till blekgul vattenlösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av djup ventrombos (DVT) i situationer där heparin inte ska användas, inklusive patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT).

Behandling av tromboemboliska störningar hos patienter som kräver akut parenteral antikoagulering på grund av nuvarande eller redan existerande HIT.

#### 4.3 Dosering och administreringsätt

##### Allmänt

Observera att danaparoidnatriums anti-Xa-enheter (E) har kliniska effekter som skiljer sig från heparin och lågmolekylärt heparin (IE).

##### Övervakning

Anti-Xa-aktiviteten i plasma är linjärt proportionell mot administrerad dos av danaparoidnatrium. Övervakning av anti-Xa-aktivitet i plasma behövs oftast inte, men rekommenderas för patienter med kliniskt signifikant nedsatt njurfunktion, mycket låg eller hög kroppsvikt hos vuxna (< 55 kg, > 90 kg), pediatrika patienter och patienter med instabil sjukdom. Om antikoagulerande aktivitet övervakas ska ett funktionellt antifaktor Xa-test utföras med ett specifikt kromogent peptidsubstrat. I detta test ska danaparoidnatrium användas som standard för att generera referenskurvan.

*Nedsatt njurfunktion och patienter som väger > 90 kg*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller patienter som väger > 90 kg rekommenderas övervakning av anti-Xa-aktivitet i plasma en eller två gånger per vecka som en del av subkutan eller intravenös behandling i syfte att upptäcka ökande läkemedelskoncentration eller för låg dos.

## Dosering

### Vuxna

#### Dosering för indikationen profylax av djup ventrombos

- Profylax av djup ventrombos när heparin inte ska användas

I allmänhet ska Orgaran ges som subkutan injektion i doser på 750 anti-Xa-enheter två gånger dagligen i upp till 14 dagar, såvida inte längre behandling behövs hos patienter för vilka det inte finns något annat lämpligt antitrombotiskt alternativ.

*Förebyggande av djup ventrombos (DVT) i situationer där heparin inte ska användas, inklusive hos patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) i anamnesen men ingen aktuell trombos (> 3 månader före aktuell vårdepisod)*

- ≤ 90 kg: 750 E två gånger dagligen under huden.
- > 90 kg: 750 E tre gånger dagligen eller 1250 E två gånger dagligen under huden.
- Upp till 14 dagar (eller längre om alternativ saknas).
- För patienter med HIT i anamnesen (> 3 månader före aktuell vårdepisod och/eller patienter som är negativa för heparininducerade trombocytantikroppar i serologiska funktionstester) men ingen tromboembolism är dosrekommendationerna desamma som för patienter utan heparininducerad trombocytopeni. Om trombocytantalet dock minskar efter återstart av heparinbehandling och/eller HIT-antikroppsfunktionstestet är positivt (eller den optiska densiteten i den enzymkopplade immunadsorberande analysen (EIA) är > 2000), ska full terapeutisk dos av danaparoidnatrium ges.

### *Behandling av HIT-patienter*

#### *Behandling av alla patienter med akut HIT (med eller utan trombos)*

- Startdosen är 2250 E (1500 E för patienter som väger mindre än 55 kg, 3750 E för patienter som väger mer än 90 kg) som en intravenös bolusdos.
- Fortsätt intravenös infusion med 400 E/h i 4 timmar.
- Därefter 300 E/h i 4 timmar.
- Därefter 150–200 E/h i 5–7 dagar (eller längre om lämpligt alternativ saknas).

När man bedömer att det inte längre finns något behov av intravenös behandling kan man övergå till orala antikoagulantia eller danaparoidnatrium med en dos på 750 E subkutant 2–3 gånger dagligen.

Målkoncentrationen av anti-Xa i plasma är ≤ 1,0 E/ml 5 till 10 minuter efter bolusinjektionen och 0,5–0,8 E/ml under underhållsinfusionen.

#### Byte från danaparoidnatrium till orala antikoagulantia

##### *Byte från danaparoidnatrium till vitamin K-antagonister*

Byte till orala antikoagulantia (vitamin K-antagonister) kan ske under både subkutan och intravenös behandling. Det rekommenderas att sådan behandling påbörjas först sedan adekvat antitrombotisk balans uppnåtts med danaparoidnatrium och trombocytantalet är på väg att återhämta sig eller återgår till det normala.

4. *Danaparoidnatrium 750 E subkutant två eller tre gånger dagligen:* oral behandling med antikoagulantia (vitamin K-antagonister) kan påbörjas innan behandlingen med danaparoidnatrium avslutas i syfte att uppnå målvärdet för INR (international normalized ratio) (detta tar vanligtvis 5 dagar).
5. *Danaparoidnatrium 1250 E subkutant två eller tre gånger dagligen:* när behandling med orala antikoagulantia (vitamin K-antagonister) påbörjas, ska dosen av danaparoidnatrium minskas till

750 E subkutant två eller tre gånger dagligen, varefter proceduren som beskrivs i avsnitt 1 gäller.

6. *Intravenös infusion av danaparoidnatrium*: orala antikoagulantia (vitamin K-antagonister) kan administreras samtidigt med infusionen (maximal hastighet 300 E/h), och detta kan avslutas när INR når det önskade målvärdet. Vid hög blödningsrisk ska man antingen a) avbryta infusionen och insätta danaparoidnatrium 750 E subkutant två eller tre gånger dagligen, följt av orala antikoagulantia (vitamin K-antagonister) 24 timmar senare enligt beskrivningen i avsnitt 1, eller b) avbryta infusionen men inte ge mer danaparoidnatrium samt insätta orala antikoagulantia (vitamin K-antagonister) efter 12 timmar.

#### *Byte från danaparoidnatrium till direktverkande antikoagulantia*

Det finns ingen erfarenhet av övergång från av danaparoidnatrium till direktverkande antikoagulantia.

#### *Behandlingsprocedurer för HIT-patienter*

Beroende på den underliggande sjukdomen och associerad hemostasstörning finns det flera doseringsalternativ för vissa ingrepp för HIT-patienter som behandlas med danaparoidnatrium.

#### *Kärlkirurgi eller invasiva vaskulära ingrepp*

Vaskulära kirurgiska ingrepp inkluderar anastomos av perifert artärtransplantat, endarterektomi, aneurysmreparation och trombektomi. Invasiva vaskulära procedurer inkluderar ballongvidgning av kranskärl (med eller utan stent), insättning eller avlägsnande av aortaballongpump, insättning eller avlägsnande av vena cava-filter, hjärtkateterisering eller hjärtangiografi, insättning av AV-shunt osv. Vaskulära procedurer som inte krävde hjärt-lungmaskin:

- före ingrepp/operation:  $\leq 90$  kg: 2250 E som intravenös bolusdos,  $> 90$  kg: 3750 E som intravenös bolusdos
- postoperativt: minst 6 timmar efter operation (när adekvat hemostas har uppnåtts): 150–200 E/h i 5–7 dagar
- sedan kan man gå över till orala antikoagulantia eller danaparoid 750 E subkutant två eller tre gånger dagligen.

Under övervakningen är målkoncentrationen av anti-Xa i plasma 0,5–0,7 E/ml 5–10 minuter efter bolusdos och 0,5–0,8 E/ml under infusionen.

Ytterligare intravenösa bolusdoser krävs inte för angioplastik om den utförs inom 6 timmar efter hjärtkateterisering och denna behandling har redan påbörjats, eller för avlägsnande av aortaballongpump om patienten får danaparoidnatrium för att förhindra trombos när patienten redan har en aortaballongpump.

#### *Kardiopulmonella ingrepp*

- Under operationen:  
125 E/kg som intravenös bolusdos efter torakotomi.  
Samtidigt: 3 E/ml primingvätska för hjärt-lungmaskin.  
När patienten är ansluten till en hjärt-lungmaskin: När patienten är ansluten till en hjärt-lungmaskin inleds en infusion på 7 E/kg/h. Detta avslutas 45 minuter före beräknad fränkoppling från maskinen.  
Vid blodproppar under operationen: 1250 E (750 E om patienten väger  $< 55$  kg) som en intravenös bolusdos om det är mindre än 1 timme kvar tills patienten kopplas ifrån hjärt-lungmaskinen; hemostas behöver uppmärksammas särskilt.
- Underhållsbehandling efter operation  
1250 E två gånger dagligen eller 750 E tre gånger dagligen subkutant eller 150–200 E/h som intravenös infusion. Detta påbörjas när adekvat hemostas har uppnåtts (= 6–12 timmar efter operationen) och fortsätter så länge det behövs.

Eftersom danaparoidnatrium inte kan neutraliseras med protamin eller andra vanliga antagonister, kan eventuella postoperativa blödningar vara allvarliga och de kan inte förhindras snabbt, till skillnad från



andra typer av operationer och hos patienter (alla andra operationer eller vaskulära invasiva ingrepp), där kraftiga (postoperativa) blödningar är sällsynta.

Danaparoidnatrium rekommenderas därför främst som profylax efter operation, och endast till patienter för vilka det inte finns något annat lämpligt antitrombotiskt alternativ och då operationen inte kan skjutas upp tills HIT-antikroppar har lämnat blodomloppet (då heparin återigen kan användas för enbart operation) (se avsnitt 4.4).

Anti-Xa-nivåer i plasma behöver vanligtvis inte övervakas under operation. Vid behov ska följande prover tas för att övervaka anti-Xa-nivåer i plasma: prov före administrering av danaparoidnatrium, 10 minuter efter bolusdos efter torakotomi, 10 minuter efter anslutning till hjärt-lungmaskin, två prover under pågående operation och ett prov vid uppvaknande.

Dessa mätningar kan åtminstone hjälpa till att koppla blödningsmängden per provtagningstillfälle till anti-Xa-aktiviteten under och efter operationen. Vid användning av korrekt analysmetod och referenskurva för danaparoidnatrium ska anti-Xa-aktiviteten helst inte överstiga 1,5–2,0 E/ml och den får inte sjunka under 0,8 E/ml under operationen. Det finns dock individuella skillnader i terapivaret hos patienter. Svaret på samma dos varierar från 0,5 till 2,5 E/ml anti-Xa-aktivitet, vilket kan bero på olika analyser eller individuella patienters känslighet, eller på båda. Med utgångspunkt i koncentrationen före administrering av danaparoidnatrium utgör dock terapivaret hos en enskild patient tillförlitliga referenspunkter för observerade förändringar.

Danaparoidnatrium har använts framgångsrikt i ett fåtal bypass-operationer av kranskärl utan hjärt-lungmaskin, men den optimala doseringsregimen har inte fastställts.

#### *Pediatrik population*

##### Dosering till barn (upp till 17 års ålder):

Doseringsanvisningar är generaliseringar av erfarenheten hittills. Dosresponserna kan dock också vara olika hos barn med samma ålder och vikt. Därför ska doseringen baseras på anti-Xa-svaret i plasma och balansen mellan den önskade effekten och risken för blödning (se tabell 2).

**Tabell 1 Dosering till pediatrika patienter**

| Behandlingssituation           | Åldersklassificering | Dosering                                             | Anti-Xa-aktivitet i plasma                                                             |
|--------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombosprofylax                | ≤ 2 år               | 8–144 E/kg/dag subkutant                             | 0,1–0,4 E/ml                                                                           |
|                                | 2–7 år               | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |
|                                | 7–17 år              | 20–25 E/kg/dag subkutant                             | 0,1–0,4 E/ml                                                                           |
| Veno-ocklusiv sjukdom i levern | ≤ 2 år               | Data saknas                                          | Tillräckliga data saknas                                                               |
|                                | 2–7 år               | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |
|                                | 7–17 år              | 30 E/kg två gånger dagligen                          | Tillräckliga data saknas                                                               |
| Behandling av trombos          | ≤ 2 år               | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |
|                                | 2–7 år               | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |
|                                | 7–17 år              | 30 E/kg + 29–130 E/kg/dag som en intravenös bolusdos | 0,4–0,7 E/ml efter intravenös bolusinjektion<br>0,4–0,8 E/ml vid jämviktskoncentration |
| Hjärtkateterisering            | ≤ 2 år               | 48–120/kg som en intravenös bolusdos                 | 0,5–0,7 E/ml efter bolusdos                                                            |
|                                | 2–7 år               | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |
|                                | 7–17 år              | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |
| Hemodialys                     | ≤ 2 år               | Data saknas                                          | Data saknas                                                                            |

|                               |         |                                    |                                |
|-------------------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------|
|                               | 2–7 år  | Data saknas                        | Data saknas                    |
|                               | 7–17 år | 27–86 E/kg som intravenös bolusdos | 0,5–0,8 E/ml under dialys      |
| Kontinuerlig peritonealdialys | ≤ 2 år  | 5–43 E/kg                          | Tillräckliga data saknas       |
|                               | 2–7 år  | Data saknas                        | Data saknas                    |
|                               | 7–17 år | Data saknas                        | Tillräckliga data saknas       |
| Hjärtkirurgi                  | ≤ 2 år  | 350 E/kg/operation                 | 0,8–2,0 E/ml under operationen |
|                               | 2–7 år  | Data saknas                        | Data saknas                    |
|                               | 7–17 år | > 150–311 E/kg/operation           | 0,8–2,0 E/ml under operationen |

Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn i åldern 2–7 år med danaparoidnatrium.

#### *Äldre patienter*

Clearance av anti-faktor Xa-aktivitet har inte påvisats vara betydligt nedsatt hos äldre utan måttlig till svår njurdysfunktion, varför standarddosering rekommenderas.

#### Administrering under spinal eller epidural anestesi eller lumbalpunktion

Om läkaren väljer att administrera antikoagulantia under epidural- eller spinalanestesi eller i samband med epidural eller spinal smärtbehandling eller lumbalpunktion, rekommenderas noggrann neurologisk övervakning på grund av risken för spinala/epidurala hematom (se avsnitten 4.3 och 4.4). Överväg att undvika användning av danaparoidnatrium i minst 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller kateteravlägsnande. Väntetiden ska baseras på en nytta-riskbedömning med hänsyn till både risken för trombos och risken för blödning i samband med ingreppet och patientens riskfaktorer.

#### Administreringsätt

Subkutan eller intravenös injektion eller intravenös infusion (se tabell 2 nedan). Danaparoidnatrium får inte administreras intramuskulärt.

#### *Utspädningsrekommendation*

Tillsätt 3 ampuller (2250 E) danaparoidnatrium till 250 ml lösning för infusion (saltlösning, glukos-saltlösning, glukoslösning osv.), vilket ger 9 E/ml.

**Tabell 2 Administreringsätt**

| Önskad infusionshastighet | Infusionshastighet |
|---------------------------|--------------------|
| 400 E/h                   | 44 ml/h            |
| 300 E/h                   | 33 ml/h            |
| 200 E/h                   | 22 ml/h            |

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (de aktiva substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hemorragisk cerebrovaskulär händelse inom de närmaste tre månaderna.
- Allvarlig, okontrollerad hypertoni.
- Aktivt ventrikel-/duodenalsår, såvida det inte är anledningen till operationen.
- Diabetesretinopati.
- Spinal eller epidural anestesi eller lokalbedövning sedan danaparoidnatrium använts under de senaste 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

Följande kontraindikationer gäller inte för patienter med HIT där alternativ antitrombotisk behandling saknas:

- svår blödningstendens, t.ex. hemofili och idiopatisk trombocytopen purpura
- svår njur- eller leversvikt
- akut bakteriell endokardit
- ny (< 1 vecka) eller aktiv blödning (t.ex. intrakraniell blödning, gastrointestinal blödning, intraokulär blödning, lungblödning)
- skada på centrala nervsystemet eller operation av hjärnan, ryggraden eller ögonen.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Incidensen av serologiska korsreaktioner mellan antikroppar mot danaparoidnatrium och heparin före behandling är cirka 5 %, men en av huvudorsakerna till danaparoidkorsreaktionen före behandlingen tycks vara cirkulerande heparinrester från tidigare administrerat heparin. Incidensen av kliniska korsreaktioner under behandling med danaparoidnatrium är cirka 3 %, och många av dessa patienter testade negativa för serologiska korsreaktioner före behandlingen. Även om risken för antikroppsinducerad trombocytopeni och trombos är mycket låg under behandling med danaparoidnatrium (dvs. klinisk korsreaktivitet), bör trombocyträkning utföras dagligen under den första behandlingsveckan, varannan dag under den andra och tredje behandlingsveckan samt veckovis eller månadsvis därefter. Om ett korsreaktionstest för danaparoidnatrium som utförts innan behandlingen påbörjas är positivt och man ändå vill använda danaparoidnatrium ska trombocytantalet övervakas dagligen tills behandlingen med danaparoidnatrium avslutas. Vid antikroppsinducerad trombocytopeni ska behandlingen med danaparoidnatrium avbrytas och annan behandling övervägas.

##### Ökad risk för blödning

Danaparoidnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njur- och/eller leverfunktion och tillhörande hemostas, sår i magtarmkanalen eller andra tillstånd som kan öka risken för blödning i vitala organ eller delar av kroppen.

På grund av risken för svår blödning hos patienter med HIT efter användning av hjärt-lungmaskin, rekommenderas inte danaparoidnatrium under denna procedur om inte annan antitrombotisk behandling är tillgänglig (se avsnitt 4.2).

##### Omedelbara överkänslighetsreaktioner

Danaparoidnatrium innehåller natriumsulfit. Natriumsulfit kan orsaka bronkospasm och/eller anafylaktisk chock hos astmapatienter med överkänslighet mot sulfit.

##### Läkemedel som påverkar hemostasen

Danaparoidnatrium ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antikoagulantia eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. trombocythämmare, NSAID) (se avsnitt 4.5).

##### Spinal eller epidural anestesi eller lumbalpunktion

Spinal eller epidural anestesi eller lumbalpunktion får ej utföras inom 24 timmar efter behandling med danaparoidnatrium (se även avsnitt 4.3).

Spinala/epidurala hematom med långvarig eller permanent förlamning har rapporterats vid samtidig användning av hepariner i samband med spinal eller epidural anestesi eller spinal injektion. Inga sådana händelser har rapporterats med danaparoidnatrium vid doser upp till 750 E två gånger dagligen. Risken för sådana händelser är högre än normalt vid användning av postoperativ epiduralkateter, samtidig behandling för hemostas, såsom NSAID, i samband med återkommande epidurala eller spinala injektioner som gav upphov till trauman, eller hos patienter med tidigare genomgången ryggradskirurgi eller har en missbildning av ryggraden. Den farmakokinetiska profilen för danaparoidnatrium ska beaktas för att minska risken för potentiella blödningar i samband med samtidig användning av danaparoidnatrium och epidural- eller spinalanestesi eller spinal smärtlindring eller spinal injektion (se avsnitt 5.2). Införande eller avlägsnande av epiduralkateter eller

lumbalpunktion utförs bäst när den antikoagulerande effekten av danaparoidnatrium är liten. Den exakta tidpunkten för en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje individuell patient är dock okänd. Om patientens kreatininclearance är 15–30 ml/minut ska användningen av danaparoidnatrium övervägas särskilt noga pga. långsammare eliminering.

Om läkaren bestämmer sig för att administrera antikoagulantia i samband med epidural- eller spinalbedövning eller lumbalpunktion, ska symptom och tecken på neurologisk insufficiens, såsom ryggsmärta, sensoriska och motoriska bortfall (domningar och svaghet i nedre extremiteterna) samt nedsatt tarm- och blåsfunktion övervakas noga. Sjukskötare ska utbildas för att upptäcka tillhörande symptom och fynd. Patienter ska uppmanas att omedelbart tala om för sin sjukskötare eller läkare om de upplever något av dessa symptom. Vid misstanke om symptom eller tecken på ryggradshematom ska patienten undersökas och behandlas omgående och dekompression av ryggmärgen ska övervägas, detta trots att det är osäkert huruvida denna behandling förhindrar eller återställer neurologiska påföljder.

#### Varningar avseende hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natriumsulfid, som i sällsynta fall kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedel som påverkar hemostasen

Användning av danaparoidnatrium kräver extrem försiktighet i kombination med vitamin K-antagonister, läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (såsom acetylsalicylsyra och NSAID), antikoagulantia och läkemedel som kan ge upphov till sår (såsom kortikosteroider).

#### Övervakning av antikoagulantia

Protrombintid och Trombotest ger otillförlitliga resultat för aktivitetsövervakning av orala antikoagulantia inom fem timmar efter administrering av danaparoidnatrium.

#### Sköldkörtelfunktionstester

Data rörande effekten av danaparoidnatrium på sköldkörtelfunktionen saknas.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns endast begränsade data om användning av danaparoidnatrium hos gravida kvinnor.

Fallrapporter tyder inte på några negativa effekter.

Ingen anti-Xa-aktivitet observerades med danaparoidnatrium i ett litet antal navelsträngsblodprover som testades efter förlossning.

Djurförsök indikerade inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Danaparoidnatrium rekommenderas generellt inte till gravida kvinnor, men kan användas om annan antitrombotisk behandling inte är lämplig av medicinska skäl (t.ex. hos patienter med HIT eller vid fördröjd överkänslighetsreaktion i huden pga. heparin).

#### Amning

I fall där man undersökte bröstmjölk med avseende på anti-Xa-aktivitet, visades i samtliga fall ingen eller försumbar anti-Xa-aktivitet (mängden hydrolyseras i barnets mage och blir ofarlig).

Danaparoidnatrium kan ges under amning till de patienter där alternativa antitrombotiska behandlingar är oacceptabla av medicinska skäl (t.ex. HIT-patienter), men det finns endast begränsade data om detta.

## Fertilitet

Data rörande effekten av danaparoidnatrium på fertilitet hos människa saknas.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Danaparoidnatrium har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Danaparoidnatrium kan öka risken för blödningar.

Biverkningarna presenteras här enligt frekvensområde:

Mycket vanliga  $\geq 1/10$

Vanliga  $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras nedan i enlighet med organsystem och frekvens i fallande ordning.

| Systemorganklass (MedDRA)                                           | Vanliga                                                    | Mindre vanliga                                                                | Sällsynta                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet                                             | trombocytopeni*<br>,<br>heparininducerad<br>trombocytopeni |                                                                               | immunologisk<br>trombocytopen<br>purpura                                                                                                                                                                                                                           |
| Immunsystemet                                                       |                                                            | överkänslighet,<br>läkemedelsöverkänslighe<br>t                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Hud och subkutan vävnad                                             | hudutslag                                                  | purpura, makulopapulöst<br>utslag, erytematöst<br>utslag, pruritus, urtikaria | generaliserat utslag,<br>makulovesikulära<br>utslag, utslag på<br>injektions- eller<br>infusionsstället,<br>makulära utslag                                                                                                                                        |
| Allmänna symptom<br>och/eller symptom vid<br>administreringsstället |                                                            | reaktion på<br>injektionsstället                                              | injektionsstället:<br>- blödning<br>- obehag<br>- överkänslighe<br>t<br>- irritation<br>- kyla<br>- klåda<br>injektions- eller<br>infusionsstället:<br>- erytem<br>- smärta<br>- svullnad<br>- känsla av<br>värme<br>infusionsställe:<br>- blåmärken<br>- reaktion |

|                                                        |                       |                                                 |                                                          |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | postoperativ blödning | postoperativt hematom, blödning under operation | blödning vid operationsstället, blödning vid anastomoser |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|

\*Antikroppsinducerad trombocytopeni, som kan orsakas av (låg-molekylärt) heparin, observerades vid behandling med danaparoidnatrium, men bara hos patienter som redan var sensibiliserade mot antingen heparin eller låg-molekylärt heparin (se avsnitt 4.4).

Alla termer som nämns ovan i detta avsnitt och synonyma termer (av samma eller mindre svårighetsgrad) är i enlighet med MedDRA-terminologi och anses vara misstänkta biverkningar.

Blödning är en misstänkt biverkning av danaparoidnatrium. Det betyder att symptom eller fynd som tydligt är direkt relaterade till blödning (t.ex. anemi, minskat hemoglobin, antal röda blodkroppar, hematokrit, svaghet, trötthet, tamponad) också är misstänkta biverkningar.

Mycket sällsynta fall av epidurala och spinala hematom har rapporterats när heparin eller låg-molekylärt heparin använts som profylax i samband med epidural- eller spinalanestesi eller lumbalpunktion.

Dessa hematom har lett till olika grad av neurologisk påverkan, inklusive förlängd eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Det finns begränsade data om användning av danaparoidnatrium hos barn. Säkerhetsprofilen för danaparoidnatrium anses dock inte vara annorlunda hos pediatrika patienter och vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid en allvarlig blödning, som inte har orsakats av ett kirurgiskt ingrepp, ska behandlingen med danaparoidnatrium stoppas och transfusion med färsk frusen plasma eller, om okontrollerbar, plasmaferes övervägas. Även om protamin delvis neutraliserar antikoagulantaktiviteten av danaparoidnatrium är relevansen för reversibiliteten av blödningen inte klarlagd och protamin kan därför inte rekommenderas. Det finns för närvarande ingen känd antagonist för anti-Xa-aktiviteten hos danaparoidnatrium.

#### Pediatrik population

Lämpliga åtgärder för vuxna som beskrivs ovan ska beaktas i fall av överdosering hos pediatrika patienter.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombosmedel, heparingrupp, ATC-kod: B01AB09.

### Verkningsmekanism

Danaparoidnatrium har visat sig vara ett effektivt antitrombosmedel i både djur- och humanstudier. I terapeutiska doser har danaparoidnatrium minimal eller ingen påverkan på hemostatisk blodproppsbildning, trombocyter och trombocyttaggregation och ingen signifikant påverkan på blödningstiden. Längre blödningstid har ibland observerats efter höga intravenösa eller subkutana doser. Den antikoagulerande aktiviteten av danaparoidnatrium i koagulationsanalyser, såsom protrombintid, aktiverad partiell tromboplastintid, kaolin-kefalin-koagulationstid och trombintid, är låg och kännetecknas av en mycket enhetlig dos-responskurva även vid relativt höga doser.

Det sista stadiet av blodkoagulation, omvandlingen av fibrinogen till fibrin, beror i avgörande grad på trombinproduktionen, till vilken faktor Xa och trombin bidrar väsentligt. Den antikoagulerande profilen för danaparoidnatrium kännetecknas av ett högt förhållande mellan anti-faktor Xa och antitrombinaktiviteter, vilket leder till effektiv hämning av trombinproduktion och trombbildning. Antitrombin förmedlar anti-Xa-aktiviteten och inaktiveras inte av endogena heparinneutraliserande faktorer. Danaparoidnatrium har en liten trombinhämmande effekt som medieras via heparinkofaktor II och antitrombin. Heparinsulfatfraktionen med låg affinitet för antitrombin saknar effekt på koagulationsfaktorerna Xa och IIa *in vitro*, men har i djurmodeller visats bidra väsentligt till den antitrombotiska effekten. Detta förklaras endast delvis med hämning av trombinmedierad koagulationsfaktor IX-aktivering.

Danaparoidnatrium har en låg serologisk korsreaktivitet (cirka 5 %) med heparininducerade antikroppar. Detta kan förklaras av att danaparoidnatrium inte innehåller heparin och har en låg sulfateringsgrad och en negativ laddning (se avsnitt 4.4).

Danaparoidnatrium har också visat sig störa interaktionen mellan heparininducerade trombocytantikroppar och deras mål och därmed potentiellt minska trombocytaktiveringen.

### Klinisk effekt och säkerhet

Följande avsnitt sammanfattar den kliniska erfarenheten av Orgaran hos patienter med HIT (eller andra fall av heparinintolerans) i specifika kliniska situationer. Dessa data baseras på kliniska resultat hos patienter som behandlats med Orgaran i kliniska prövningar eller med specialtillstånd, litteraturoversikter och data från spontana rapporter om allvarliga biverkningar.

- *Njurinsufficiens som kräver extrakorporeal cirkulation*

#### *\* Periodisk hemodialys:*

Den kliniska erfarenheten av Orgaran vid intermittent hemodialys baseras på 232 fall. Patienterna fick i allmänhet 3750 E som intravenös bolusdos precis före var och en av de två hemodialysbehandlingarna. För att undvika ackumulering av antikoagulerande aktivitet justerades dosen baserat på plasma-anti-Xa-koncentrationen som bestämdes före dialysen. Under dialysen höll sig anti-Xa-nivåerna i plasma mellan 0,5 och 0,8 anti-Xa E/ml. Värdena som beräknades före dialys var oftast desamma efter 3–5 dialysbehandlingar.

#### *\* Kontinuerlig njurersättning (hemofiltrering, hemodialys):*

Den kliniska erfarenheten av Orgaran vid kontinuerlig njurersättning baseras på 106 fallrapporter. I dessa användes kontinuerlig dosering, som vid behandling av trombos (se avsnitt 4.2 "Behandling av tromboemboliska störningar"). Om koagulation medförde en betydligt förkortad livslängd för hemofilter under tidigare heparinbehandlingar krävdes en ökning av infusionshastigheten under de första timmarna av underhållsbehandling (till 600 E/h under fyra timmar).

- *Doser vid spolning:*

Baserat på 14 fall med spolning av venkateter och venport med Orgaran användes 5–10 ml Orgaran lösning från en ampull (= 750 E) utspädd i 50 ml koksaltlösning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska prövningarna har primärt baserats på kinetiken av den relevanta antikoagulationsaktiviteten för danaparoidnatrium, eftersom ingen specifik kemisk metod finns tillgänglig.

I djurmodeller var den hämmande effekten av danaparoidnatrium på trombinbildning och antitrombotisk aktivitet starkt relaterade över tid, men effekten på anti-Xa-aktivitet i plasma är enklast att mäta och används därför för övervakning.

### *Absorption*

Den absoluta biotillgängligheten av danaparoidnatrium är nära 100 %; absolut biotillgänglighet bedöms genom effekten av subkutant danaparoidnatrium på anti-Xa-aktivitet i plasma. Hos människor uppnås maximal anti-Xa-aktivitet i plasma cirka 4 till 5 timmar efter dosering. Jämviktskoncentration av anti-Xa-aktivitet i plasma uppnås vanligtvis inom 4 till 5 dagar efter dosering. Baserat på mätning av antitrombinaktivitet uppnås jämviktskoncentration tidigare, inom 1 till 2 dagar.

### *Eliminering*

Elimineringshalveringstiden för anti-Xa-aktiviteten och hämningen av trombinbildningen är cirka 25 respektive cirka 7 timmar, oberoende av om danaparoidnatrium givits subkutant eller intravenöst. Detta oberoende av dos, ålder och kön.

Danaparoidnatrium utsöndras huvudsakligen via njurarna, och djurförsök visar att danaparoidnatrium inte metaboliseras i levern.

### *Nedsatt njurfunktion*

Anti-faktor Xa-aktivitet i plasma uppvisar en förlängd elimineringshalveringstid hos patienter med svår njursvikt.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurförsök har inte visat på några teratogena effekter av danaparoidnatrium. Passage av preparatet över placentabarriären var mycket låg hos marsvin.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

- natriumsulfit
- natriumklorid
- vatten för injektionsvätskor
- saltsyra (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.



Den kemiska och fysiska hållbarheten under användning har påvisats vara högst 48 timmar vid en temperatur på 15–25 °C vid utspädning av danaparoidnatrium i standardinfusionslösningar.

Från en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för hållbarheten och förhållandena under användning.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningen innehåller tio 1 ml glasampuller, som var och en innehåller 750 anti-faktor Xa-enheter (0,6 ml) danaparoidnatrium (1250 anti-faktor Xa-enheter/ml).

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Danaparoidnatrium är kompatibelt med och kan blandas med följande infusionsvätskor: 0,9 % natriumkloridlösning för infusion, 5 % glukoslösning för infusion och glukosnatriumkloridlösning för infusion, Ringers lösning och Ringers laktatlösning.

Produkten ska kasseras om dess utseende ändras eller förpackningen är skadad.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viartis Oy  
Vaisalavägen 2–8  
02130 Esbo

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13652

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 september 1998  
Datum för den senaste förnyelsen: 07 juli 2008

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.2.2022