

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fragmin 2500 RÜ (anti-Xa)/0,2 ml süstelahus süstlis
Fragmin 5000 RÜ (anti-Xa)/0,2 ml süstelahus süstlis
Fragmin 7500 RÜ (anti-Xa)/0,3 ml süstelahus süstlis
Fragmin 10 000 RÜ (anti-Xa)/0,4 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstel sisaldab 2500 RÜ, 5000 RÜ, 7500 RÜ või 10 000 RÜ anti-Xa daltepariinnaatriumi.

INN: *Dalteparinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.
Selge, värvitu või helekollast värvi lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

1. Ägeda süvaveenide tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi.
2. Verehüübimise profülaktika ekstrakorporaalses vereringes hemodialüüsi või hemofiltratsiooni ajal, mille läbiviimine on seotud ägeda või kroonilise neerupuudulikkusega.
3. Tromboosi profülaktika kirurgiliste protseduuride korral.
4. Ägedate haigusseisundite tõttu voodirežiimil olevate patsientide tromboosi profülaktika.
5. Ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti ravi.
6. Sümptomaatilise venoosse trombemboolia [VTE] (proksimaalsete süvaveenide tromboos ja/või kopsuarteri trombemboolia) retsidiivide profülaktika vähihaigetel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vt lõik 4.4

Fragmini on keelatud manustada lihasesse!

Sobivus intravenoossete lahustega – Fragmini võib kasutada koos klaaspudelil ja plastikkotis oleva isotoonilise naatriumkloriidi lahusega (9 mg/ml) või isotoonilise glükoosilahusega (50 mg/ml).

Lapsed:

Naatriumdaltepariini ohutust ja efektiivsust ei ole lastel hinnatud. Praegu kättesaadavad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid annustamise kohta ei saa mingeid soovitusi anda.

Anti-Xa taseme jälgimine lastel

Maksimaalse anti-Xa taseme määramist 4 tundi pärast annuse manustamist tuleb kaaluda kindlal Fragmini saaval populatsioonil, näiteks lastel. Ravi korral üks kord päevas manustatud annusega tuleb maksimaalset anti-Xa taset hoida vahemikus 0,5...1,0 RÜ/ml, mõõdetuna 4 tundi pärast annuse manustamist. Nõrgema ja muutuva füsioloogilise neerufunktsiooni korral, näiteks vastündinutel, tuleb tagada hoolikas anti-Xa taseme jälgimine. Profülaktilise ravi korral tuleb anti-Xa taset hoida vahemikus 0,2...0,4 RÜ/ml.

Nagu kõigi tromboosivastaste ainete puhul, on ka Fragmini manustamisel süsteemse verejooksu oht. Ettevaatlik tuleb olla Fragmini suurte annuste kasutamisel äsja opereeritud patsientide ravis. Pärast ravi alustamist tuleb patsiente hoolikalt jälgida verejooksude tekkimise suhtes. Seda võib teha patsientide regulaarse füüsilise läbivaatusega, kirurgilise dreeni hoolika jälgimise ja perioodilise hemoglobiini ja anti-Xa määramisega.

1. Süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi.

Fragmini võib manustada nahaalusi 1 või 2 korda ööpäevas.

Samaaegselt võib alustada suukaudset antikoagulatiivset ravi K-vitamiini antagonistidega.

Kombineeritud ravi jätkatakse, kuni protrombiinikompleksi faktorite kontsentratsioon on jõudnud terapeutilisele tasemele (tavaliselt vähemalt 5 päevaga). Patsientide ambulatoorses ravis kasutatavad annused on võrdsed hospitaliseeritud haigete annustega.

Manustamine üks kord ööpäevas

200 RÜ/kg manustatakse naha alla üks kord ööpäevas. Maksimaalne päevaannus on 18 000 RÜ.

Antikoagulatiivse toime jälgimine pole vajalik.

Manustamine kaks korda ööpäevas

Alternatiivselt võib haigetele manustada naha alla 100 RÜ/kg kaks korda ööpäevas. Antikoagulatiivse toime jälgimine pole üldiselt vajalik, kuid teatud haigetel (vt lõik 4.4) võib olla vajalik. Maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis saavutatakse 3...4 tundi pärast manustamist naha alla, mil peaks võtma vereanalüüsi. Soovituslik anti-Xa tase vereseerumis on 0,5...1,0 RÜ anti-Xa/ml.

2. Hüübimise vältimine hemodialüüsi ja hemofiltratsiooni ajal.

Fragmini manustatakse intravenoosselt, kasutades ühte järgnevatest raviskeemidest.

- **Krooniline neerupuudulikkus või ilma veritsusohuta patsiendid**
Krooniliselt hemodialüüsravi ja Fragmini saavatel patsientidel on tavaliselt harva vaja anti-Xa taset kontrollida ja annust korrigeerida. Soovitatud annuste kasutamisel saavutatakse tavaliselt kontsentratsioon vereseerumis vahemikus 0,5...1,0 RÜ anti-Xa/ml.
- **Hemodialüüsi ja hemofiltratsiooni kestusega kuni 4 tundi:** manustatakse 30...40 RÜ/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstina, millele järgneb püsiinfusioon veeni 10...15 RÜ/kg/tunnis või 5000 RÜ ühekordse intravenoosse boolussüstina.
- **Hemodialüüsi ja hemofiltratsiooni kestusega kauem kui 4 tundi:** manustatakse algul boolussüstina 30...40 RÜ/kg veeni, sellele järgneb püsiinfusioon veeni 10...15 RÜ/kg/tunnis.
- **Äge neerupuudulikkus või suure veritsusohuga patsiendid:** 5...10 RÜ/kg kehakaalu kohta intravenoosse boolussüstina, millele järgneb intravenoosne infusioon annuses 4...5 RÜ/kg tunnis. Akuutset hemodialüüsravi saavate patsientide puhul on terapeutiline annustevahemik väiksem kui kroonilist hemodialüüsravi saavate haigete puhul, mistõttu tuleb jälgida anti-Xa sisaldust. Soovitatav plasmasisaldus on vahemikus 0,2...0,4 RÜ anti-Xa/ml.

3. Tromboosi profülaktika kirurgiliste protseduuride korral.

Fragmini manustatakse subkutaanselt. Antikoagulatiivse toime jälgimine pole reeglina vajalik. Kui seda siiski teostatakse, tuleb analüüsid võtta 3 kuni 4 tundi pärast naha alla manustamist, mil saavutatakse vereseerumis maksimaalne kontsentratsioon. Soovitatud annuste kasutamisel saavutatakse tavaliselt plasmakontsentratsiooni kõrgpunkt vahemikus 0,1...0,4 RÜ anti-Xa/ml.

- **Üldkirurgia**
Valige alljärgnevast sobiv annustamisskeem.

- **Trombemboliliste tüsistuste riskiga haiged** – 2500 RÜ subkutaanselt 2 tundi enne operatsiooni ja 2500 RÜ subkutaanselt iga operatsioonijärgse päeva hommikul, kuni patsiendi voodirežiim on lõppenud (tavaliselt 5...7 päeva või kauem).
- **Täiendava trombemboliliste tüsistuste riskiga patsiendid (näiteks kasvaja patsiendid)** – Fragmini manustatakse kuni patsiendi voodirežiimi lõppemiseni (tavaliselt 5...7 päeva või kauem).
 - **Alustamisel päev enne operatsiooni** – 5000 RÜ subkutaanselt operatsioonieelsel õhtul. Pärast operatsiooni 5000 RÜ subkutaanselt igal õhtul.
 - **Alustamisel operatsiooni päeval** – 2500 RÜ subkutaanselt 2 tundi enne operatsiooni, seejärel 2500 RÜ subkutaanselt 8...12 tunni möödudes, aga mitte varem kui 4 tundi pärast operatsiooni lõppu. Alates esimesest postoperatiivsest päevast 5000 RÜ subkutaanselt igal hommikul.
- **Ortopeediline kirurgia (näiteks puusaliigese endoproteesimine)** – Fragmini manustatakse ühe allpool toodud annustamis skeemi järgi kuni 5 nädalat pärast operatsiooni.
 - **Alustamisel enne operatsiooni: operatsioonieelsel õhtul** – 5000 RÜ subkutaanselt operatsioonieelsel õhtul. Pärast operatsiooni 5000 RÜ igal õhtul.
 - **Alustamisel enne operatsiooni: operatsioonipäeval** – 2500 RÜ subkutaanselt 2 tundi enne operatsiooni, seejärel 2500 RÜ subkutaanselt 8...12 tunni möödudes, aga mitte varem kui 4 tundi pärast operatsiooni lõppu. Alates esimesest postoperatiivsest päevast 5000 RÜ subkutaanselt igal hommikul.
 - **Alustamisel pärast operatsiooni** – 2500 RÜ subkutaanselt 4...8 tundi pärast operatsiooni, aga mitte varem kui 4 tundi pärast operatsiooni lõppu. Alates esimesest postoperatiivsest päevast 5000 RÜ subkutaanselt iga päev.

4. Tromboosi profülaktika voodirežiimil olevatel haigetel.

12...14 päeva vältel (või kauem, kui haige on endiselt voodirežiimil) manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanselt 5000 RÜ daltepariini. Hüübimisvastase toime jälgimine ei ole tavaliselt vajalik.

5. Ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti ravi.

Iga 12 tunni järel manustatakse Fragmini subkutaanselt 120 RÜ/kg kehakaalu kohta kuni suurima annuseni 10 000 RÜ 12 tunni vältel. Spetsiifiliste vastunäidustuste puudumisel peavad patsiendid saama korraka ravi ka atsetüülsalitsüülhappega (annuses 75...325 mg päevas). Ravi jätkatakse patsiendi kliinilise seisundi stabiliseerumiseni (tavaliselt vähemalt 6 päeva) või kauem, kui sellest on arsti hinnangul patsiendile kasu oodata. Seejärel on soovitatav jätkata pikendatud profülaktilist ravi Fragmini fikseeritud annusega kuni revaskulariseerimise protseduurini (näiteks perkutaanne koronaarinterventsioon [PCI] või südame koronaararteri(t)e šunteerimine [CABG]). Kogu ravi kestus ei tohi ületada 45 päeva. Fragmini annus sõltub patsiendi soost ja kehakaalust:

- Naised <80 kg ja mehed <70 kg: manustatakse 5000 RÜ subkutaanselt iga 12 tunni järel.
- Naised ≥80 kg ja mehed ≥70 kg: manustatakse 7500 RÜ subkutaanselt iga 12 tunni järel.

6. Sümptomatilise venoosse trombembolia [VTE] (proksimaalsete süvaveenide tromboos ja/või kopsuarteri trombembolia) retsidiivide profülaktika vähihaigetel patsientidel.

• 1. kuu

Manustage daltepariini 200 RÜ/kg kehakaalu kohta subkutaanselt (SC) üks kord ööpäevas esimese 30 ravipäeva jooksul. Maksimaalne päevane annus ei tohi ületada 18 000 RÜ ööpäevas.

- **2.-6. kuu**

Daltepariini tuleb manustada annuses umbes 150 RÜ/kg subkutaanselt üks kord ööpäevas, kasutades fikseeritud annusega süstlaid ja alltoodud tabelit 1.

Annuse määramine 2...6. kuul

Kehakaal (kg)	Daltepariiniannus (RÜ)
≤56	7500
57 kuni 68	10 000
69 kuni 82	12 500
83 kuni 98	15 000
≥99	18 000

Annuste vähendamine kemoteraapia poolt põhjustatud trombotsütopeenia korral:

Trombotsütopeenia – kemoteraapia poolt põhjustatud trombotsütopeenia puhul trombotsüütide arvuga $<50\,000/\text{mm}^3$ tuleb daltepariiniannust katkestada, kuni trombotsüütide arv taastub üle $50\,000/\text{mm}^3$.

Trombotsüütide arvu puhul $50\,000$ kuni $100\,000/\text{mm}^3$ tuleb daltepariiniannust vähendada 17% kuni 33% võrreldes patsiendi kehakaalust sõltuva esialgse annusega (Tabel 2). Kui trombotsüütide arv taastub $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, võib daltepariini manustada täieliku annusena.

Tabel 2: Daltepariiniannuse vähendamine trombotsüütide arvu korral $50\,000...100\,000/\text{mm}^3$

Kehakaal (kg)	Ettenähtud daltepariiniannus (RÜ)	Vähendatud daltepariiniannus (RÜ)	Keskmine annuse vähendamine (%)
≤56	7500	5000	33
57 kuni 68	10 000	7500	25
69 kuni 82	12 500	10 000	20
83 kuni 98	15 000	12 500	17
≥99	18 000	15 000	17

Neerupuudulikkus – olulise neerupuudulikkuse puhul, mida defineeritakse kui kreatiniinisaldust, mis on enam kui 3 korda normi ülemisest piirist suurem, tuleb daltepariiniannust kohandada, et hoida anti-Xa terapeutilist taset 1 RÜ/ml (ulatus 0,5...1,5 RÜ/ml), mõõdetuna 4...6 tundi pärast daltepariini süstimist. Kui anti-Xa tase on terapeutilisest vahemikust madalam või kõrgem, tuleb daltepariiniannust vastavalt suurendada või vähendada ühe süstlas sisalduva annuse kaupa ja anti-Xa mõõtmist korrata 3...4 uue annuse järel. Annust tuleb kohandada, kuni saavutatakse anti-Xa terapeutiline tase.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus daltepariini või teiste madalmolekulaarsete hepariinide ja/või hepariini suhtes, näiteks varem tekkinud või kahtlustatud immunoloogiliselt vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia (tüüp II).

Äge seedetrakti haavand ja ajuverevalandus või mõni muu aktiivne verejooks.

Raske hüübivushäire.

Äge või alaäge septiline endokardiit.

Kesknärvisüsteemi, silmade ja kõrvade kahjustused või operatsioonid.

Epiduraalanesteesia ja lumbaalpunktsioon on suurte daltepariini annuste (näiteks ägeda süvaveenide tromboosi, kopsuarteri emboolia ja ebastabiilse stenokardia puhul kasutatavas annuses) kasutamisel vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik tuleb olla trombotsütopeenia ja trombotsüütide funktsioonihäire esinemisel, raske maksa- ja neerupuudulikkuse korral, hüpertensiooni, hüpertensiivse või diabeetilise retinopaatia korral. Lisaks tuleb ettevaatlik olla suurtes annustes (näiteks ägeda süvaveenide tromboosi, kopsuarteri emboolia ja ebastabiilse stenokardia puhul kasutatavas annuses) daltepariini kasutamisel äsja opereeritud patsientidel, samuti seisundite korral, kui esineb suurenenud risk verejooksude tekkeks.

Epiduraalse või spinaalse anesteesia või lumbaalpunktsiooni korral on oht, et tekib epiduraalne või spinaalne hematoom, mis võib viia püsiva halvatus tekkele. Nimetatud tüsistuste risk on suurem püsikateetrite paigaldamise korral ja samal ajal hemostaasi mõjustavate ravimite (näiteks NSAIDide, trombotsüütide adhesiooni inhibiitorite ja teiste antikoagulantide) kasutamise korral. Lisaks on risk suurem traumaatilise ja korduva epiduraalse või spinaalse ruumi punkteerimise korral. Patsiente tuleb pidevalt jälgida neuroloogilise kahjustuse sümptomite tekke suhtes juhul, kui epiduraalse või spinaalse anesteesia ajal kasutatakse antikoagulante.

Epiduraal- või spinaalkateetri sisestamine või eemaldamine tuleb edasi lükata 10...12 tunniks pärast tromboosi profülaktikaks daltepariini annuste manustamist, samas kui patsientidel, kes saavad suuremaid daltepariini raviannuseid (nagu 100...120 RÜ/kg iga 12 tunni järel või 200 RÜ/kg üks kord päevas), peab intervall olema vähemalt 24 tundi.

Kui arst teeb kliinilise otsuse manustada antikoagulante koos epiduraal- või spinaalanesteesiaga, tuleb olla ülimalt ettevaatlik ning patsiente sageli jälgida neuroloogilise kahjustuse tekkimise nähtude ja sümptomite suhtes: seljavalu, sensoorsed ja motoorsed häired (tuimus ja alajäsemete nõrkus) ning soole- või põietalitluse häired. Meditsiiniõed peavad oskama selliseid nähte ja sümptomeid kindlaks teha. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe meditsiiniõdedele või arstile, kui neil tekib mõni kirjeldatud sümptomitest.

Kui kahtlustatakse epiduraal- või spinaalhematoomi, on vajalik kiire diagnoosi kinnitamine ja ravi võib sisaldada seljaaju dekompressiooni.

Puuduvad piisavad uuringud Fragmini ohutu ja efektiivse kasutamise hindamiseks klapitromboosi vältimisel südameklapi proteesidega patsientidel. Fragmini profülaktilised annused ei ole südameklapi proteesidega patsientidel klapitromboosi vältimiseks piisavad. Selleks otstarbeks ei saa Fragmini kasutamist soovitada.

Südame ebastabiilse isheemiatõve pikaajalise ravi korral, näiteks enne revaskulariseerivat protseduuri, tuleb vähenenud neerufunktsiooni korral (S-kreatiniin >150 µmol/l) kaaluda annuse vähendamist.

Soovitavalt tuleb enne ravi daltepariiniga määrata trombotsüütide arv ja jälgida seda ravi ajal regulaarselt.

Eriline ettevaatlikkus on vajalik akuutse trombotsütopeenia ja raske trombotsütopeenia (<100 000/µl) tekkimise korral, mis on seotud trombotsüütide antikehade *in vitro* testi positiivse või teadmata tulemusega daltepariini või teiste madalmolekulaarsete hepariinide ja/või hepariini juuresolekul.

Daltepariini antikoagulatiivse toime mõõtmine pole üldiselt vajalik, kuid tuleb arvesse teatud patsientide puhul nagu lapsed, neerupuudulikkusega haiged, väga kõhnad või haiguslikult rasvunud patsiendid, rasedad, kõrgenenud veritsusriskiga või korduva tromboosiga patsiendid.

Hepariin võib pärssida aldosterooni sekretsiooni neerupealise koorest, mis põhjustab hüperkaleemiat, eriti patsientidel, kellel on suhkurtõbi, krooniline neerupuudulikkus, metaboolne atsidoos, plasma suurenenud kaaliumisisaldus, aga ka nendel, kes kasutavad kaaliumi säästvaid ravimeid.

Hüperkaleemia risk suureneb koos ravi kestusega, kuid on tavaliselt mööduv. Riskiga patsientidel tuleb enne ravi alustamist hepariiniga määrata elektrolüütide kontsentratsioon seerumis ja seejärel jälgida seda regulaarselt, eriti juhul, kui ravi kestab üle 7 päeva.

Trombi moodustumiseks kuluva aja mõõtmiseks määratakse APTTd (aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg), mis ravi korral daltepariiniga on vaid mõõdukalt pikenenud. Seega võib annuse

suurendamine APTT pikendamise eesmärgil kätkeka endas üleannustamise ja verejooksu riski. Laboratoorse monitooringu jaoks on soovitatav kasutada funktsionaalseid anti-Xa meetodeid.

Kroonilisel hemodialüüsil ja daltepariini saavatel patsientidel on tavaliselt vaja kohandada annust ja kontrollida anti-Xa sisaldust. Ägedal hemodialüüsil olevad patsiendid võivad olla ebastabiilsemad ja neil tuleb anti-Xa sisalduse jälgimisel olla põhjalikum.

Erinevate madalmolekulaarsete hepariinide, fraktsioneerimata hepariini ja sünteetiliste polüsahhariidide bioloogilist aktiivsust ei ole võimalik erinevate preparaatide annuste võrdlemiseks ühe testiga määrata. Seetõttu on oluline, et järgitaks vastava toote kasutusjuhiseid.

Fragmini ei tohi manustada lihasesiseselt. Kui daltepariini ööpäevane annus ületab 5000 TÜ, tuleb hematoomi tekkeriski tõttu vältida teiste ravimite lihasesisest manustamist.

Kui südame ebastabiilse isheemiatõvega (ebastabiilne stenokardia või Q-sakiga infarkt) patsient saab südameinfarkti, võib vajalikuks osutuda trombolüütiline ravi. See ei tähenda, et ravi daltepariiniga tuleb katkestada, kuid see suurendab hemorraagiade tekkeriski.

Lapsed

Lastel on kasutamise kliiniline kogemus piiratud. Kui daltepariini kasutatakse lapsel, tuleb kindlasti jälgida anti-Xa sisaldust veres.

Eakad patsiendid (eriti 80 aasta vanused ja üle selle) võivad terapeutilises annusevahemikus olla rohkem ohustatud veritsusega seotud tüsistuste tekkimisest. Seetõttu on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne hemostaasi mõjutavate ravimite (näiteks trombotsüütide adhesiooni inhibiitorite, NSAIDide, GP IIb/IIIa retseptori antagonistide, vitamiin K antagonistide, trombolüütiliste ravimite ja dekstraani) kasutamine võib suurendada daltepariini antikoagulatiivset toimet.

Et NSAIDid ja ASA vähendavad valuvaigistavas ja põletikuvastases annuses manustatuna vasodilatatoorse prostaglandiinide produktsiooni ning seeläbi neeru verevoolu ja eritumist neerude kaudu, tuleb daltepariini manustamisel koos NSAIDide või suures annuses ASAGA olla ettevaatlik, kui patsiendil esineb neerupuudulikkus.

Siiski, kui puuduvad spetsiifilised vastunäidustused, tuleb ebastabiilse koronaarhaigusega (ebastabiilse stenokardia ja mitte-Q-saki infarktiga) patsiente ravida väikese annuse atsetüülsalitsüülhappega.

Et on näidatud hepariini koostoimeid intravenoosse nitroglütseriini, suures annuses penitsilliini, sulfiinpürasooni, probenetsiidi ja etakrüünhappe, kiniini, tsütostaatikumide, antihistamiinikumide, digitaalise, tetratsükliinide, sigaretisuitsu ja askorbiinhappega, siis ei saa välistada ka daltepariini koostoimeid nimetatud ainetega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Daltepariin ei läbi platsentaarbarjääri. Suur hulk andmeid rasedate kohta (enam kui 1000 rasedust) ei viita malformatiivsele ega feto-/neonataalsele toksilisusele. Kliinilise vajaduse korral võib Fragmini raseduse ajal kasutada.

Daltepariini kasutamise kohta raseduse ajal on olemas enam kui 2000 avaldatud juhtu (uuringud, juhtude seeriade kirjeldused ja juhtude kirjeldused). Võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga teatati väiksemast kalduvusest verejooksude tekkeks ja osteoporoosiliste luumurdude vähenenud riskist. Suurim prospektiivne uuring „Tromboprofülakтика efektiivsus sekkumisena raseduse ajal“ (EthIG, *Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*) hõlmas 810 rasedat ja uuris riski

stratifitseerimise rasedusspetsiifilist skeemi (venoosse trombemboolia väike, suur, väga suur risk) daltepariini ööpäevaste annustega vahemikus 50...150 RÜ/kg kehakaalu kohta (üksikujuhtudel kuni maksimaalselt 200 RÜ/kg kehakaalu kohta). Siiski on väikese molekulaaruga hepariinide kasutamise kohta raseduse ajal olemas ainult piiratud randomiseeritud kontrollitud uuringud.

Loomkatsed ei näidanud mingisuguseid daltepariini teratogeenseid ega fetotoksilisi omadusi (vt lõik 5.3).

Suures annuses antikoagulantravi saavatele naistele on sünnituse ajal epiduraalanesteesia absoluutselt vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Suurenenud verejooksu riskiga patsientide (nagu perinataalses perioodis naised) ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Viimase trimestri raseduse ajal mõõdeti daltepariini anti-Xa poolväärtusajaks 4...5 tundi.

Ravi ebaõnnestumisest on teatatud südameklapi proteesidega rasedatel, kes said väikese molekulaaruga hepariini täielikke antikoagulantseid annuseid. Fragmini ei ole piisavalt kasutamiseks südameklapi proteesidega rasedatel uuritud.

Imetamine

Väike kogus daltepariinnaatriumi eritub rinnapiima. Senini läbiviidud uuringud on näidanud, et anti-faktorXa sisaldus rinnapiimas on umbes 2%...8% plasmasisaldusest (15 naist, 3. kuni 5. imetamispäev, 2...3 tundi pärast daltepariini manustamist). Antikoagulantse toime saavutamine lapse organismis on vähetõenäoline.

Riski imikule ei saa välistada. Otsus, kas jätkata imetamist või mitte või kas jätkata ravi Fragminiga või katkestada see, tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja Fragmini kasulikkust emale.

Fertiilsus

Olemasolevate kliiniliste andmete alusel ei ole tõendeid selle kohta, et daltepariinnaatrium mõjutaks fertiilsust. Loomkatsetes daltepariinnaatriumiga ei leitud mõju fertiilsusele, kopulatsioonile ega perija postnataalsele arengule.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daltepariin ei mõjuta autojuhtimise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ligikaudu 3% profülaktilist ravi saanud patsientidest esinesid kõrvaltoimed.

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemide ja esinemissageduse alusel toodud kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud daltepariinnaatriumi kasutamisega: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	Sagedus →	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Kerge trombotsütopeenia (I tüüp), mis tavaliselt on ravi foonil pöörduv
	Teadmata*	Immunoloogiliselt vahendatud hepariinist indutseeritud trombotsütopeenia (II tüüp, koos trombootiliste tüsistustega või ilma)
Immunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Teadmata*	Anafülaktilised reaktsioonid
Närvisüsteemi häired	Teadmata*	Teatatud on intrakraniaalsetest hemorraagiatest, milledest mõned on lõppenud surmaga
Vaskulaarsed häired	Sage	Hemorraagia
Seedetrakti häired	Teadmata*	Teatatud on retroperitoneaalse verejooksu juhtudest, millest mõned on olnud fataalsed
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Mööduv transaminaaside aktiivsuse tõus

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Harv	Nahanekroos, mööduv alopeetsia
	Teadmata*	Nahalööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Nahaalused hematoomid manustamiskohal Valu manustamiskohas
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Teadmata*	Spinaalne või epiduraalne verevalum

*(ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Veritsusrisk sõltub annusest. Enamik veritsusi on kergekujulised. On kirjeldatud raskeid verejookse, mõned neist on lõppenud surmaga.

Hepariinid võivad põhjustada hüpoaldosteronismi, mis võib põhjustada plasma kaaliumisisalduse suurenemist. Harva võib tekkida kliiniliselt oluline hüperkaleemia, eriti kroonilise neerupuudulikkuse ja suhkurtõvega patsientidel (vt lõik 4.4).

Pikaajalise hepariiniraviga on seostatud osteoporoosi tekkeriski. Kuigi seda ei ole täheldatud daltepariinravi foonil, ei saa osteoporoosi tekkeriski välistada.

Lapsed:

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel eeldatavalt samad nagu täiskasvanutel.

Daltepariini pikaajalise manustamise ohutust ei ole hinnatud.

4.9 Üleannustamine

Daltepariinnaatriumi abil saavutatud antikoagulantset toimet on võimalik inhibeerida protamiiniga (1 mg). Protamiin neutraliseerib koagulatsiooniaja pikenemise, mis on indutseeritud 100 anti-Xa daltepariini ühiku poolt, kusjuures anti-Xa aktiivsus neutraliseeritakse umbes 25...50%. Protamiin toimib inhibeerivalt primaarsele hemostaasile ja seda on lubatud kasutada vaid erandjuhtudel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hepariini rühm.

ATC kood: B01AB04

Daltepariini antitrombootiline toime tuleneb tema võimest intensiivistada faktori Xa ja trombiini inhibeerimist. Daltepariinil on üldiselt suurem võime intensiivistada faktori Xa inhibeerimist, kui pikendada plasmas hüübe tekkimise aega (APTT). Daltepariinil on suhteliselt väike mõju trombotsüütide funktsioonile ja trombotsüütide adhesiivsusele võrreldes hepariiniga ja seetõttu nõrk toime primaarsele hemostaasile.

Suures rahvusvahelises randomiseeritud kontrollitud mitmekesuselises uuringus nimetusega PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolic in Critical Care Trial – trombemboolia profülaktika uuring kriitilises seisundis haigete ravis) võrreldi daltepariini 5000 RÜ tromboprofülaktilist toimet kasutamisel üks kord päevas fraktsioneerimata hepariini (UFH) kasutamisega 5000 RÜ kaks korda päevas 3746 kriitilises seisundis medikamentoosset (76%) ja kirurgilist ravi saaval patsiendil, kes viibisid intensiivravi osakonnas vähemalt 3 päeva. Esmane tulemusnäitaja oli sääre proksimaalse osa süvaveenitromboosi tekkimine, määratud kindlaks perioodilise kompressioon-ultraheliga. Ligikaudu 90% patsientidest vajab mehaanilist ventilatsiooni. Ravi uuringuravimiga lubati intensiivravi osakonnas viibimise ajal kuni maksimaalselt 90 päeva jooksul. Uuringuravimi kasutamise keskmine kestus mõlemas rühmas oli 7 päeva (kvartiilide vahemik 4 kuni 12). Trombootilised ja verejooksu ilmingud määrati kindlaks pimemeetodil.

Sääre proksimaalse osa süvaveenitromboosi esinemissageduses neis kahes rühmas olulisi erinevusi ei olnud (5,1% daltepariini rühmas ja 5,8% UFH rühmas, riskisuhe 0,92; 95% usaldusvahemik 0,68 kuni 1,23; P = 0,57).

Daltepariini kasutamisel vähenes oluliselt, 49% võrra teisese tulemusnäitaja kopsuemboolia risk (absoluutne erinevus 1,0%; 95% usaldusvahemik 0,30 kuni 0,88; p = 0,01).

Nende kahe rühma vahel ei olnud olulisi erinevusi suuremate verejooksude esinemissageduses (riskisuhe 1,00; 95% usaldusvahemik 0,75 kuni 1,34; p = 0,98) ega haiglas esinenud surmajuhtumite sageduses (riskisuhe 0,92; 95% usaldusvahemik 0,80 kuni 1,05; p = 0,21).

Lapsed:

daltepariini kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel on andmed piiratud. Kui nendel patsientidel kasutatakse daltepariini, tuleb jälgida anti-Xa taset.

Suurim prospektiivne uuring hindas 48 pediatrilisel patsiendil daltepariini efektiivsust, ohutust ning annuse ja plasma anti-Xa aktiivsuse suhet arteriaalse või venoosse tromboosi profülaktikas ja ravis (Nohe jt 1999).

Nohe jt (1999) uuringu demograafia ja ülesehitus

Uuringu ülesehitus	Patsiendid	Diagnoos	Näidustus. Fragmini annus, anti-Xa sihtväärtus, kestus		
Ühekeskeline avatud uuring; (n=48)	<u>Vanus:</u> 31 nädalat enneaegsed kuni 18-aastased <u>Sugu:</u> 32 meessoost, 16 naissoost	Arteriaalne või venoosne tromboos; PVOB; PPH	<u>Profülaktika:</u> (n=10) 95 ± 52 anti-Xa RÜ/kg; nahaalusi; üks kord päevas; 0,2...0,4 RÜ/ml 3...6 kuud	<u>Esmane ravi:</u> (n=25) 129 ± 43 anti-Xa RÜ/kg nahaalusi; üks kord päevas 0,4...1,0 RÜ/ml 3...6 kuud	<u>Teisene ravi:</u> (n=13) 129 ± 43 anti-Xa RÜ/kg nahaalusi; üks kord päevas 0,4...1,0 RÜ/ml 3...6 kuud

Selles uuringus ei tekkinud trombemboolia juhte ühelgi 10 patsiendist, kes said daltepariini tromboosi profülaktikaks. 23-l patsiendil, kes said daltepariini esimeses arteriaalse või venoosse tromboosi vastases ravis, tekkis 7/23 juhul (30%) täielik rekanalisatsioon, 7/23 juhul (30%) osaline rekanalisatsioon ja 9/23 juhul (40%) ei tekkinud rekanalisatsiooni. 8 patsiendil, kes said daltepariini teiseses tromboosi vastases ravis pärast edukat trombolüüsi, rekanalisatsioon säilis või paranes. 5 patsiendil, kes said daltepariini teiseses ravis pärast ebaõnnestunud trombolüüsi, rekanalisatsiooni ei tekkinud. 2/48 (4%) lapsel teatati vähesest veritsusest, mis lahenes pärast annuse vähendamist. Patsientidel varieerus trombotsüütide arv vahemikus 37 000...574 000/µl. Uuringu autorid panid normaalsest väiksema trombotsüütide arvu (150 000/µl) immuunsupressiivse ravi arvele. Trombotsüütide arvu vähenemist ≥50% algväärtusest kui hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia tüüpi 2 (HIT 2) ei täheldatud ühelgi patsiendil. Nii profülaktika- kui ka ravirühmas olid anti-Xa aktiivsuse (RÜ/ml) sihtväärtuse saavutamiseks vajalikud daltepariini annused (anti-Xa RÜ/kg) pöördvõrdelises seoses vanusega ($r^2=0,64$, $P=0,017$; $r^2=0,13$, $P=0,013$). Antikoagulantide toime prognoositavus sõltuvalt kehakaaluga kohandatud annusest on lastel väiksem võrreldes täiskasvanutega, arvatavasti muutunud plasmavalkudega sidumise tõttu (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lapsed:

Imikutel alla 2...3 elukuu või kehakaaluga <5 kg on suurenenud vajadus madalamolekulaarsete hepariinide järele keha kilogrammi kohta suurema jaotusruumala tõttu. Alternatiivne selgitus suurenenud vajadusest madalamolekulaarsete hepariinide järele keha kilogrammi kohta väikelastel

hõlmab hepariini muutunud farmakokineetikat ja/või hepariini antikoagulantse aktiivsuse vähenenud ekspressiooni, mis on tingitud antitrombiini vähenenud plasmakontsentratsioonist.

Imendumine:

Tervetel vabatahtlikel oli absoluutne biosaadavus, mida mõõdeti anti-faktor Xa aktiivsusega, $87 \pm 6\%$. Annuse suurendamine 2500-lt 10000 RÜ-ni andis tulemuseks üldise suurenemise anti-faktor Xa AUC-s, mis oli proportsionaalselt suurem umbes ühe kolmandiku võrra.

Jaotumine:

Daltepariini anti-Xa aktiivsuse jaotusruumala oli 40 kuni 60 ml/kg.

Metabolism:

Pärast intravenoosseid 40 ja 60 RÜ/kg annuseid olid terminaalsed poolväärtusajad vastavalt $2,1 \pm 0,3$ ja $2,3 \pm 0,4$ tundi. Pikemad näilised terminaalsed poolväärtusajad (3 kuni 5 tundi) esinevad pärast subkutaanset manustamist, arvatavasti aeglustunud imendumise tõttu.

Eritumine:

Daltepariin eritatakse primaarselt neerude kaudu, siiski ei ole renaalset elimineeritud fragmentide bioloogilist aktiivsust hästi iseloomustatud. Alla 5% anti-Xa aktiivsusest on uriinis avastatav. Daltepariini anti-faktor Xa aktiivsuse keskmised plasmakliirensid normaalsetel vabatahtlikel pärast ühekordseid 30 ja 120 anti-faktor Xa RÜ/kg intravenoosseid annuseid olid vastavalt $24,6 \pm 5,4$ ja $15,6 \pm 2,4$ ml/h/kg. Vastavad keskmised eliminatsiooni poolväärtusajad on $1,47 \pm 0,3$ ja $2,5 \pm 0,3$ tundi.

Eripopulatsioonid

Hemodialüüs:

Hemodialüüsi vajavatel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel oli anti-faktor Xa aktiivsuse keskmine poolväärtusaeg pärast ühe 5000 RÜ daltepariiniannuse intravenooset manustamist $5,7 \pm 2,0$ tundi, st oluliselt pikem kui väärtused, mis esinesid tervetel vabatahtlikelt, seetõttu võib neil patsientidel oodata suuremat ravimi akumulereerumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees, mutagenees, sigivushäired- Sõltumata manustamismeetodist, annusest või raviperioodist ei esinenud organtoksilisust. Mutageenseid toimeid ei ole täheldatud. Loomkatsetes ei leitud embrüotoksilisi, fetotoksilisi või teratogeenseid toimeid ega mõju fertiilsusele, kopulatsioonile või peri- ja postnataalsele arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi
Naatriumkloriid (ainult süstlis 2500 RÜ/0,2 ml).

6.2 Sobimatus

Fragmini süstelahust tohib segada 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosilahusega nii klaaspudelites kui ka plastipakendites.
Sobivust teiste ravimitega pole uuritud.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast avamist ravim manustada koheselt.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuseline süstel.

Süstel koos nõelalõksuga

Süstelahus on saadaval lateksivaba nõelakaitse, kolvikorgi (klorobutüülkummi), kolvivarda (polüpropüleen) ja nõelalõksuga ühe annusega süstlis (I tüüpi klaas).

Süstlid koos nõelalõksuga on järgmistele tugevustele:

Fragmin 2500 RÜ (anti-Xa)/0,2ml nõelalõksuga süstelahus süstlis, pakend suurusega N10.

Fragmin 5000 RÜ (anti-Xa)/0,2ml nõelalõksuga süstelahus süstlis, pakend suurusega N10.

Fragmin 7500 RÜ (anti-Xa)/0,3ml nõelalõksuga süstelahus süstlis, pakend suurusega N10.

Fragmin 10 000 RÜ (anti-Xa)/0,4ml nõelalõksuga süstelahus süstlis, pakend suurusega N5.

Süstel ilma nõelalõksuta

Süstelahus on saadaval lateksivaba nõelakaitse, kolvikorgi (klorobutüülkummi) ja kolvivardaga (polüpropüleen) ühe annusega süstlis (I tüüpi klaas).

Fragmin 2500 RÜ (anti-Xa)/0,2ml süstelahus süstlis, pakend suurusega N10.

Fragmin 5000 RÜ (anti-Xa)/0,2ml süstelahus süstlis, pakend suurusega N10.

Fragmin 7500 RÜ (anti-Xa)/0,3ml süstelahus süstlis, pakend suurusega N10.

Fragmin 10 000 RÜ (anti-Xa)/0,4ml süstelahus süstlis, pakend suurusega N5.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ilma nõelalõksuta süstli kasutamine:

Kasutada nagu tavaliselt.

Nõelalõksuga süstli kasutamine:

Manustada nagu tavaliselt.

Manustamisjärgselt:

Nõelalõks koosneb plastist „nõelapüüdjast“, mis on tugevalt kinnitatud süstli etiketi külge. Koos moodustavad nad nõelalõksu. Nõelalõks on välja töötatud spetsiaalselt selleks, et vältida juhuslikke nõelatorkeid pärast süstitavate ravimite õiget manustamist.

Nõelalõks on kinnitatud süstli keha külge ja selle plastist osa (püüdja) ulatub nõelakatte otsa suunas, olles paralleelne nõelakattega.

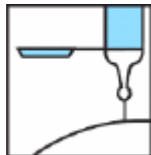
Kasutaja haarab plastist nõelapüüdjast ja painutab selle nõelakattest eemale.



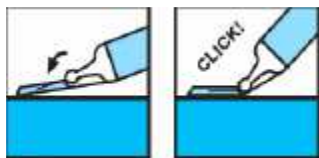
Nõelakate eemaldatakse süstlilt.



Süstitakse tavapärasel moel.



Nõel eemaldatakse süstekohast. Nõelalõks aktiveeritakse, asetades plastist püüdja tugevale, stabiilsele alusele ning süstlit ülespoole kallutades surutakse nõel püüdjasse, kus see lukustub paigale (kostab „klõps“ nõela lukustumisel püüdjasse). Nõela painutatakse, kuni süstel ületab 45-kraadise nurga kõva pinnaga, muutes selle püsivalt kasutuskõlbmatuks.



Seejärel visatakse süstel reeglite kohaselt minema.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PFIZER ENTERPRISES SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luxembourg
Luksenburg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Fragmin 2500 RÜ (anti-Xa)/0,2ml süstelahus süstlis N10	128396
Fragmin 5000 RÜ (anti-Xa)/0,2ml süstelahus süstlis N10	128496
Fragmin 7500 RÜ (anti-Xa)/0,3ml süstelahus süstlis N10	363601
Fragmin 10 000 RÜ (anti-Xa)/0,4ml süstelahus süstlis N5	363801

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Fragmin 2500 RÜ (anti-Xa)/0,2ml süstelahus süstlis: 19.10.2001/19.10.2011
Fragmin 5000 RÜ (anti-Xa)/0,2ml süstelahus süstlis: 19.10.2001/19.10.2011
Fragmin 7500 RÜ (anti-Xa)/0,3ml süstelahus süstlis: 19.10.2001/19.10.2011
Fragmin 10 000 RÜ (anti-Xa)/0,4ml süstelahus süstlis: 19.10.2001/19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2013