

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Orgaran 1250 anti-Xa E/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska innehåller: Danaparoidnatrium 1250 anti-Xa enheter (ca 90 mg/ml).

Hjälpämne med känd effekt: Natriumsulfit 1,5 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Varje ampull innehåller 0,6 ml vilket motsvarar 750 anti-Xa enheter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trombosprofylax vid allmänkirurgi och ortopedisk kirurgi. Trombosprofylax vid icke-hemorragiskt stroke.

Antikoagulation hos vuxna patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II och samtidig tromboembolisk sjukdom som kräver parenteral antitrombotisk behandling. Diagnosen HIT typ II bör bekräftas med lämpligt trombocytaggregationstest. Korsreaktivitet mellan danaparoid och heparininducerade antikroppar ska uteslutas (se 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

A. Icke-HIT-patienter. Trombosprofylax

I allmänhet ges Orgaran som subkutan injektion i en dos av 750 anti-Xa enheter två gånger dagligen under 7-10 dagar, eller tills patienten är mobiliserad.

Till kirurgiska patienter bör man ge den sista preoperativa dosen 1-4 timmar före operationen.

Till patienter med icke-hemorragiskt stroke kan den första dosen ges som intravenös bolusdos upp till 1000 anti-Xa enheter.

Anti-Xa aktiviteten i plasma är linjärt relaterad till den givna dosen. Om det är nödvändigt att monitorera antikoagulationseffekten, ska en funktionell anti-Xa metod användas. Orgaran ska användas som standard.

Dosering till äldre: clearance för anti-Xa aktiviteten är inte påtagligt förändrad hos äldre varför vanlig dosering rekommenderas.

B. HIT-patienter. Behandling av djup ventrombos eller lungemboli

2500 anti-Xa enheter intravenöst som bolusdos (för patienter under 55 kg ges 1250 enheter och till patienter som väger mer än 90 kg ges 3750 enheter), följt av intravenös infusion om 400 enheter/timme i fyra timmar, därefter 300 enheter/timme i fyra timmar och sedan en underhållsinfusion på 150-200 enheter/timme i 5-7 dagar. I allmänhet behöver man inte monitorera anti-Xa aktiviteten i plasma. Monitorering rekommenderas emellertid till patienter med njursufficiens och/eller patienter som väger under 55 kg eller över 90 kg.

De förväntade anti-Xa nivåerna i plasma är 0,5-0,7 enheter/ml 5-10 minuter efter bolusdosen, och högst 1,0 enheter/ml under anpassningsfasen för underhållsinfusionen, samt 0,5-0,8 enheter/ml under underhållsinfusionen.

Pediatrisk population (upp till 17 års ålder)

Erfarenheten av behandling av barn är alltför begränsad för att tjäna som underlag för dosrekommendation. Barn i samma ålder och vikt kan svara olika på den dos som ges. Därför bör doseringen styras av plasma-anti-Xa-svaret och balansen mellan önskad effekt och risk för blödning.

Överföring till behandling med perorala antikoagulantia är möjlig både vid subkutan och intravenös administrering. Det är lämpligt att starta sådan behandling först när man har adekvat antitrombotisk kontroll med Orgaran.

(1) Orgaran 750 anti-Xa enheter subkutan två gånger dagligen: perorala antikoagulantia kan påbörjas 48-72 timmar före den sista dosen Orgaran för att ge tid för protrombintid, Thrombotest och "international normalised ratio" att nå terapeutiska nivåer. Mätning av dessa parametrar är inte tillförlitliga inom 5 timmar av en injektion Orgaran (Se avsnitt 4.5 Interaktioner).

(2) Orgaran intravenös infusion: perorala antikoagulantia kan ges tillsammans med infusionen (maximum 300 enheter/timme) som sedan kan upphöra när "international normalised ratio" är =1,5. Om blödningsrisken är hög kan man antingen (a) stoppa infusionen och ge Orgaran 750 anti-Xa enheter subkutan två gånger dagligen, och starta perorala antikoagulantia 24 timmar senare enligt (1), eller (b) stoppa infusionen, och inte ge några mer doser Orgaran utan starta med perorala antikoagulantia 12 timmar senare.

4.3 Kontraindikationer

- Hemorragiskt stroke i akutfasen.
- Hemorragisk cerebrovaskulär händelse inom de närmaste tre månaderna.
- Okontrollerbart aktivt blödningstillstånd.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig, okontrollerad hypertoni.
- Diabetisk retinopati.
- Akut bakteriell endokardit.
- Till patienter som får heparin som behandling snarare än som profylax är lokal/regional anestesi vid elektiv kirurgi kontraindicerad.

4.4 Varningar och försiktighet

Orgaran ska inte användas vid ett positivt *in-vitro* test för heparininducerade antikroppar i närvaro av Orgaran hos patienter med trombocytopeni orsakad av heparin eller heparinliknande antikoagulantia, med undantag för om lämplig alternativ antitrombotisk behandling saknas.

Incidensen av serologisk korsreaktivitet av Orgaran med heparininducerade antikroppar före behandling är cirka 5%. Incidensen för utveckling av klinisk korsreaktivitet under behandling med Orgaran är cirka 3% och många av dessa patienter hade ett negativt serologisk korsreaktivitetstest före behandling.

Trots att risken för antikroppsinducerad trombocytopeni och trombos vid behandling med Orgaran (dvs klinisk korsreaktion) är liten, är det lämpligt att kontrollera antal trombocyter dagligen under den första behandlingsveckan, varannan dag under den andra och tredje veckan och därefter en gång per vecka till en gång per månad. Om ett korsreaktionstest är positivt före behandling men man ändå väljer att använda Orgaran ska antal trombocyter kontrolleras dagligen så länge behandlingen pågår. Om antikroppsinducerad trombocytopeni uppträder ska behandlingen med Orgaran stoppas och annan behandling övervägas.

Orgaran ska inte ges till patienter med allvarliga hemorragiska diateser, t. ex. hemofili och idiopatisk trombocytopen purpura, såvida inte patienten även har HIT och det inte finns några lämpliga alternativa antitrombotiska behandlingar tillgängliga.

Orgaran ska inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njur- och leverfunktion, såvida inte patienten också har HIT och det inte finns några lämpliga alternativa antitrombotiska behandlingar tillgängliga.

Orgaran ska inte ges till patienter med aktivt ventrikel- eller duodenalulcus, om inte detta är orsaken till operationen.

Orgaran ska inte ges intramuskulärt.

Orgaran ska användas med försiktighet till patienter med måttligt försämrad njur- och/eller leverfunktion med försämrad hemostas, ulcerationer i gastrointestinalkanalen eller andra sjukdomar som kan medföra ökad risk för blödningar i vitala organ.

Eftersom allvarlig blödning kan förekomma postoperativt hos HIT-patienter som genomgår kardiopulmonell bypass-kirurgi rekommenderas inte Orgaran vid sådana ingrepp, såvida det inte finns några andra alternativa antitrombotiska behandlingar tillgängliga.

Orgaran innehåller natriumsulfit. Patienter med astma som är överkänsliga mot sulfit kan drabbas av bronkospasm och/eller anafylaktisk chock.

Observera att sambandet mellan anti-Xa enheterna i Orgaran och den kliniska effekten inte är densamma som för standardheparin eller lågmolekylära hepariner (se avsnitt 5.1).

Hos patienter som genomgår peridural eller spinal anestesi eller spinalpunktion kan heparinprofylax i mycket sällsynta fall associeras med epidurala eller spinala hematom som kan leda till förlängd eller permanent förlamning. Risken ökar om man använder peridural- eller spinalkateter vid anestesi, om man samtidigt ger läkemedel som påverkar hemostasen som NSAID, trombocythämmare eller antikoagulantia, och vid traumatiska eller upprepade punktioner.

När man ska bestämma intervallet mellan den sista profylaktiska heparindosen och införande eller uttagning av en peridural- eller spinalkateter ska man ta hänsyn till produktens egenskaper och patientens profil. Nästa dos kan ges tidigast efter fyra timmar. Dosen skall dock inte ges förrän det kirurgiska ingreppet är avslutat.

Om en läkare skulle vilja administrera antikoagulantia i samband med peridural eller spinal anestesi måste mycket noggrann övervakning och frekvent monitorering ske för att upptäcka tecken och symtom på neurologisk påverkan, som ryggont, sensoriskt och motoriskt bortfall (domningar och svaghet i benen) och tarm- eller blåsdysfunktion. Sjuksköterskor bör tränas i att upptäcka sådana tecken och symtom. Patienterna ska instrueras att genast informera läkare eller sjuksköterska om de upplever dessa tecken eller symtom. Om man misstänker tecken eller symtom på epidurala eller spinala hematom ska en snabb diagnostisering och behandling initieras, inkluderande dekompression av ryggmärgen.

Hos strokepatienter ska intrakraniell blödning uteslutas, förslagsvis genom CT-scanning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I de kliniska undersökningarna med Orgaran har inga kliniskt signifikanta interaktioner upptäckts.

Orgaran kan användas tillsammans med perorala antikoagulantia, och läkemedel som påverkar trombocyternas funktion (t. ex. acetylsalicylsyra och NSAID), trombolytika eller läkemedel som är potentiellt ulcerogena (såsom kortikosteroider), men försiktighet ska iakttas.

Monitorering av aktiviteten av perorala antikoagulantia med protrombintid och Thrombo-test är inte tillförlitliga inom 5 timmar efter en dos av Orgaran.

Det finns inga tillgängliga data på hur Orgaran påverkar tester av tyreoidfunktionen.

Interaktionsstudier har bara genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Orgaran har använts vid mer än 60 graviditeter (med början i första trimestern i nästan 50% av graviditeterna, ca 20% i andra trimestern och 25% i tredje trimestern. För ett mindre antal av graviditeterna är det okänt i vilken trimester man har startat.). Totalt sett var behandlingen med Orgaran framgångsrik.

I alla de fem fall där man undersökte anti-Xa aktiviteten i navelsträngsblod fann man ingen anti-Xa aktivitet.

Förskrivning av Orgaran till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Om alternativa antitrombotiska behandlingar är oacceptabla av medicinska skäl (t. ex. HIT-patienter) kan man använda Orgaran.

Amning

Uppgift om passage av danaparoid över i modersmjölk är begränsad. I de fem fall där man undersökte bröstmjolk med avseende på anti-Xa aktivitet, visades i samtliga fall ingen eller försumbar anti-Xa aktivitet (som skulle hydrolyserats i barnets mage och blivit ofarlig).

Orgaran kan ges under amning till de patienter där alternativa antitrombotiska behandlingar är oacceptabla av medicinska skäl (t. ex. HIT-patienter).

Fertilitet

Inga kliniska studier har gjorts på effekten av Orgaran på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Orgaran kan öka risken för blödningar.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter minskande allvarlighetsgrad.

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Blodet och lymfsystemet	trombocytopeni*, heparininducerad trombocytopeni		autoimmun trombocytopeni
Immunsystemet		överkänslighet, överkänslighet mot läkemedlet	
Hud och subkutan vävnad	utslag	purpura, makulopapulöst utslag, erytematöst utslag, pruritus, urtikaria	generaliserat utslag, makulovesikulära utslag, utslag på injektions- eller infusionsstället, makulära utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid injektionsstället		Reaktion på injektionsstället	Injektionsstället: - blödning - obehag - överkänslighet

			- irritation - kyla - pruritus injektions- eller infusionsstället: - erytem - smärta - svullnad - värme infusionsstället: - blåmärken - reaktion
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	blödning efter ingreppet	hematom efter ingreppet, operativ blödning	blödning vid incisionsstället, blödning vid anastomoser

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

Alla termer i detta avsnitt och synonyma termer (med samma eller mindre allvarlighetsgrad) kodade med MedDRA anses vara 'listade'.

Alla blödningar är listade biverkningar för Orgaran. Det betyder att symtom eller tecken som är klart direkt relaterade till en blödning (t ex anemi, minskat Hb, antal röda blodkroppar, hematokrit, yrsel, trötthet, tamponad) också är listade biverkningar.

I mycket sällsynta fall har rapporter om epidurala och spinala hematom förknippats med heparinprofylax i samband med peridural eller spinal anestesi eller spinalpunktion. Dessa hematom har lett till olika grad av neurologisk påverkan, inklusive förlängd eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

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 via (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid en allvarlig blödning, som inte har orsakats av ett kirurgiskt ingrepp, ska behandlingen med Orgaran stoppas och transfusion med färsk frusen plasma eller, om okontrollerbar, plasmaferes övervägas. Även om protamin delvis neutraliserar den antikoagulantiska aktiviteten av Orgaran så är relevansen för reversibiliteten av blödningen inte klarlagd och protamin kan därför inte

rekommenderas. Effekten av Orgaran på anti-Xa aktiviteten kan inte motverkas med någon för närvarande känd substans.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombosmedel, ATC-kod: B01AB09

Observera att danaparoid inte är ett lågmolekylärt heparin. Sambandet mellan anti-Xa enheterna för Orgaran och den kliniska effekten är inte detsamma som för standardheparin eller lågmolekylära hepariner.

Anti-Xa aktiviteten medieras via antitrombin-III och inaktiveras inte av endogena heparin-neutraliserande faktorer. Danaparoid har även en liten trombinhämmande effekt som medieras via heparin co-faktor II och antitrombin-III. Heparinfraktionen med låg affinitet för antitrombin-III saknar effekt på koagulationsfaktorerna Xa och IIa *in vitro*, men har i djurmodeller visats bidra väsentligt till den antitrombotiska effekten genom en tills vidare okänd mekanism. I terapeutiska doser har danaparoid minimal påverkan på trombocyter och trombocyttaggregation och ingen signifikant påverkan på blödnings tiden.

Orgaran har låg korsreaktivitet (<10%) med heparininducerade antikroppar. Detta kan förklaras av frånvaron av heparin i Orgaran och den låga nivån av sulfonering (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska studierna har primärt baserats på kinetiken av den relevanta antikoagulationsaktiviteten för Orgaran, eftersom ingen specifik kemisk metod finns. I djurmodeller har man sett att tidsförhållandet mellan anti-Xa och den antitrombotiska aktiviteten korrelerar väl.

Den absoluta biotillgängligheten, med avseende på anti-Xa, efter subkutan administrering är nästan 100%. Den maximala plasma anti-Xa aktiviteten uppnås efter 4-5 timmar. Steady-state nivåer uppnås inom 4-5 dagar mätt som plasma anti-Xa aktivitet. Om man mäter den hämmande effekten på trombinbildning uppnås steady-state tidigare, inom 1-2 dagar. Halveringstiden för eliminationen av anti-Xa aktiviteten och hämningen av trombinbildningen är 25 respektive 7 timmar, oberoende av om danaparoid givits subkutan eller intravenöst.

Danaparoid utsöndras huvudsakligen via njurarna. Vid kraftigt försämrad njurfunktion kan halveringstiden för eliminationen bli förlängd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml innehåller: Natriumsulfit, natriumklorid till isotoni, saltsyra till pH 7 samt vatten till injektionsvätskor till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

När Orgaran ges som en intravenös bolusdos ska det inte blandas med andra läkemedel. Orgaran är emellertid blandbart med och kan tillsättas till; infusioner med isoton natriumklorid, dextros och dextros-NaCl.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller som innehåller 750 anti-Xa enheter (0,6 ml) danaparoid per ampull (1250 anti-Xa enheter/ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15, DUBLIN

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11720

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 1993-01-12

Förnyat godkännande: 2008-01-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-13