

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRAXIPARINE 2.850 IE (Anti-Xa)/0,3 ml, oplossing voor injectie
FRAXIPARINE 3.800 IE (Anti-Xa)/0,4 ml, oplossing voor injectie
FRAXIPARINE 5.700 IE (Anti-Xa)/0,6 ml, oplossing voor injectie
FRAXIPARINE 7.600 IE (Anti-Xa)/0,8 ml, oplossing voor injectie
FRAXIPARINE 9.500 IE (Anti-Xa)/1,0 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Samenstelling voor 1 ml oplossing voor injectie:

Nadroparine calcium 9.500 I.E. Anti-Xa Ph. Eur. (25.000 E. Anti-Xa I.C.) (I.C.= Institut Choay).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Preventie van trombo-embolische aandoeningen van veneuze oorsprong:
 - in de algemene en orthopedische heelkunde,
 - in de geneeskunde, bij hoogrisicopatiënten op intensieve zorgen.
- Preventie van coagulatie in het extracorporale circuit bij hemodialyse.
- Behandeling van een bestaande diepe veneuze trombose, die gepaard kan gaan met een asymptomatische longembolie of met een niet-ernstige symptomatische longembolie.
- Behandeling van instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf in associatie met acetylsalicylzuur.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nadroparine moet subcutaan of intraveneus toegediend worden.

- Behandeling van instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf: eerste toediening via intraveneuze weg.
- Hemodialyse: toediening via de arteriële lijn van het extracorporale hemodialysecircuit.
- Niet intramusculair inspuiten.

BELANGRIJKE OPMERKING

Kwantificering: de concentraties van de heparines met laag moleculair gewicht in de verschillende specialiteiten worden op verschillende manieren uitgedrukt: in niet-overeenkomstige eenheden of mg.

Het is dus noodzakelijk uiterst waakzaam te zijn en de specifieke gebruiksaanwijzing van elke specialiteit in acht te nemen.

Er moeten specifieke aanbevelingen worden nageleefd over het tijdstip van de toediening van nadroparine in het kader van spinale anesthesie, epidurale anesthesie of lumbale punctie (zie rubriek 4.4).

Dosering

A. Profylactische behandeling

1. Algemene heelkunde (matig trombogeen risico)

Subcutane inspuiting van een standaarddosis van 0,3 ml (2.850 I.E. Anti-Xa Ph. Eur.), 2 uur vóór de ingreep. Vervolgens 1 inspuiting per dag gedurende de gehele risicoperiode en minstens totdat de patiënt volledig ambuland is.

2. Orthopedische heelkunde (belangrijk trombogeen risico)

Ook hier berust de preventie op 1 dagelijkse, **subcutane inspuiting van FRAXIPARINE**. De behandeling bestaat uit een eerste inspuiting de avond vóór de ingreep (12 u. ervoor), een tweede inspuiting de dag van de ingreep (12 u. erna) en vervolgens een dagelijkse inspuiting gedurende de hele risicoperiode en minstens totdat de patiënt volledig ambuland is. Vanaf de 4^{de} dag wordt de dosis met ongeveer de helft verhoogd.

Als richtlijn en in functie van het gewicht van de patiënt kan men volgend doseringsschema in acht nemen:

Lichaamsgewicht	Hoeveelheid FRAXIPARINE per inspuiting en per dag	
	Pre-operatief en tot dag 3	Vanaf dag 4
< 50 kg	0,2 ml	0,3 ml
51 - 70 kg	0,3 ml	0,4 ml
71 - 95 kg	0,4 ml	0,6 ml

3. Medische hoogrisicopatiënten (belangrijk trombogeen risico)

Zoals voor de patiënten in de orthopedische heelkunde, berust de preventie op 1 dagelijkse subcutane inspuiting van **FRAXIPARINE**.

Als richtlijn en in functie van het gewicht van de patiënt kan men het volgende doseringsschema in acht nemen:

<u>Lichaamsgewicht</u>	<u>Hoeveelheid FRAXIPARINE per inspuiting en per dag</u>
≤ 70 kg	0,4 ml
□ 70 kg	0,6 ml

4. Hemodialyse

a) Volwassenen

De aangeraden **intravasculaire dosis** in deze indicatie is de volgende:

Bij patiënten zonder bloedingsrisico of met een laag bloedingsrisico en voor dialysesessies die hoogstens 4 uur duren, volstaat één inspuiting bij het starten van de dialyse, **in de arteriële lijn**. Deze éénmalige dosis wordt bepaald in functie van de volgende gewichtscategorieën:

<u>Lichaamsgewicht</u>	<u>Hoeveelheid FRAXIPARINE</u>
< 50 kg	0,3 ml
50 - 69 kg	0,4 ml
≥ 70 kg	0,6 ml

b) *Pediatrische patiënten*

Bij pediatrische patiënten zonder bloedingsrisico of met een laag bloedingsrisico zal men bij het begin van de behandelingssessie een enkelvoudige bolus van 115 I.E. Anti-Xa Ph. Eur. (300 E. Anti-Xa IC) per kg lichaamsgewicht toedienen. Deze dosis wordt, indien nodig, afzonderlijk aangepast voor elke patiënt, in functie van de werking vastgesteld tijdens de voorafgaande sessies en in functie van de technische omstandigheden van de dialyse. Bij patiënten met een bloedingsrisico, kunnen de dialysesessies gebeuren met een tot de helft herleide dosis.

B. Curatieve behandeling

1. Diepe veneuze trombose, asymptomatische longembolie of niet-ernstige symptomatische longembolie

FRAXIPARINE dient **subcutaan** toegediend te worden, om de 12 uur gedurende 10 dagen.

Als aanwijzing, en in functie van het gewicht van de patiënt, kan men volgend doseringsschema in acht nemen:

<u>Lichaamsgewicht</u>	<u>Hoeveelheid FRAXIPARINE- oplossing/inspuiting, 2 maal per dag</u>
< 50 kg	0,4 ml
50 - 59 kg	0,5 ml
60 - 69 kg	0,6 ml
70 - 79 kg	0,7 ml
80 - 89 kg	0,8 ml
≥ 90 kg	0,9 ml

2. Instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf

FRAXIPARINE moet worden toegediend in een dosis van één subcutane injectie om de 12 uur samen met acetylsalicylzuur in een dosis die tot 325 mg per dag kan bedragen. De startdosis van **FRAXIPARINE** moet bestaan uit een **intraveneuze bolus** van 86 I.E. anti-Xa/kg, onmiddellijk gevolgd door de 1^{ste} subcutane injectie van 86 I.E. anti-Xa/kg. De gebruikelijke behandelingsduur bedraagt 6 dagen en de dosis wordt aangepast volgens het lichaamsgewicht zoals weergegeven in de onderstaande tabel:

Behandeling van instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf			
Lichaamsgewicht (kg)	Geïnjecteerd volume		
	Initiële bolus i.v.	Subcutane injecties (om de 12 uur)	Equivalentie in I.E. Anti-Xa
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3.800
50 - 59	0,5 ml	0,5 ml	4.750
60 - 69	0,6 ml	0,6 ml	5.700
70 - 79	0,7 ml	0,7 ml	6.650
80 - 89	0,8 ml	0,8 ml	7.600

90 - 99	0,9 ml	0,9 ml	8.550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9.500

Een verlenging van de behandeling tot meer dan 6 dagen biedt geen bijkomend klinisch resultaat, en zou kunnen leiden tot een aanzienlijke toename van het risico op ernstige bloedingen.

Toediening aan patiënten met nierinsufficiëntie

A. Profylactische behandeling

Een dosisvermindering is niet nodig voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 50 ml/min).

Matige of ernstige nierinsufficiëntie geeft een toegenomen blootstelling aan FRAXIPARINE. Deze patiënten hebben een hoger risico van trombo-embolie en bloeding.

Indien de arts een dosisvermindering nodig acht, rekening houdende met de individuele risicofactoren voor bloeding en trombo-embolie, moet bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 30 ml/min en lager dan 50 ml/min) de dosis met 25 à 33% verminderd worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De dosis moet met 25 à 33% verminderd worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

B. Curatieve behandeling

Een dosisvermindering is niet nodig voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 50 ml/min).

Matige of ernstige nierinsufficiëntie geeft een toegenomen blootstelling aan FRAXIPARINE. Deze patiënten hebben een hoger risico van trombo-embolie en bloeding.

Indien de arts een dosisvermindering nodig acht, rekening houdende met de individuele risicofactoren voor bloeding en trombo-embolie, moet bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 30 ml/min en lager dan 50 ml/min) de dosis met 25 à 33% verminderd worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

FRAXIPARINE is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof nadroparine, heparine of derivaten daarvan, waaronder overige heparine met een laag moleculair gewicht, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Trombocytopenie bij patiënten met een positieve in vitro aggregatietest in aanwezigheid van FRAXIPARINE (zie rubriek 4.4).
- Voorgeschiedenis van trombocytopenie met nadroparine (zie rubriek 4.4).
- Bloedingsverschijnselen of bloedingsneigingen te wijten aan bloedstollingsstoornissen, met uitzondering van verbruikscoagulopathie die niet te wijten is aan heparine.
- Organisch letsel dat mogelijkwijze kan bloeden (zoals een evolutief gastro-duodenaal ulcus of retinale bloedingen).
- Acute infectieuze endocarditis.
- Hersenbloeding.

- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) bij patiënten onder curatieve behandeling voor trombo-embolische aandoeningen, instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf.
- Locoregionale anesthesie in geval van electieve chirurgie is gecontra-indiceerd wanneer een heparine met laag moleculair gewicht als curatieve behandeling wordt gegeven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Biologisch toezicht

Wegens het mogelijk voorkomen van trombocytopenie geïnduceerd door de toediening van niet-gefractioneerde heparine of van heparine met laag moleculair gewicht, is het aanbevolen regelmatig het aantal bloedplaatjes te bepalen tijdens de gehele behandeling met nadroparine.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Er werden zeldzame gevallen van soms ernstige heparine-geïnduceerde trombocytopenie gemeld. Deze kunnen samengaan met een arteriële en/of veneuze trombose. Een diagnose van tromboserende trombocytopenie moet in overweging worden genomen bij:

- trombocytopenie,
- aanzienlijke daling van het aantal bloedplaatjes (30 tot 50% ten opzichte van de aanvangswaarde),
- verergering van een trombose onder behandeling,
- een nieuwe trombose tijdens de behandeling,
- diffuse intravasculaire stolling.

In dit geval moet de behandeling met nadroparine worden gestopt.

Tijdens een eerste behandeling komen deze verschijnselen, die waarschijnlijk van immuno-allergische aard zijn, in het merendeel van de gevallen tussen de 5^{de} en de 21^{ste} behandelingsdag voor. Ze kunnen echter veel vroeger optreden in geval van antecedenten van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.

- **VOORGESCHIEDENIS** van trombocytopenie tijdens behandeling met een andere heparine (niet-gefractioneerd of met laag moleculair gewicht): een behandeling met nadroparine mag overwogen worden indien dit nodig is en nadroparine in vitro geen aggregatie van de bloedplaatjes van de patiënt teweegbrengt. In dit geval dient de clinicus, tijdens de behandeling met nadroparine, de klinische parameters nauwlettend in het oog te houden en minstens dagelijks een bloedplaatjestelling uit te voeren. De behandeling moet onmiddellijk gestaakt worden indien trombocytopenie optreedt, aangezien er gevallen van soms vroegtijdige recidieven gerapporteerd werden.
- **OPTREDEN** van trombocytopenie tijdens een behandeling met heparine (niet-gefractioneerd of met laag moleculair gewicht): vervanging door een product behorende tot een andere antitrombotische klasse, indien voorhanden, mag in overweging genomen worden. Indien dat product niet voorhanden is, mag vervanging door een andere heparine met laag moleculair gewicht overwogen worden. Dit vereist minstens een dagelijkse controle van het aantal bloedplaatjes en de behandeling moet zo snel mogelijk beëindigd worden aangezien gevallen van persistentie van de initiële trombocytopenie werden gerapporteerd.

In vitro bloedplaatjesaggregatietesten hebben slechts een beperkte oriënterende waarde.

Het toedienen van nadroparine dient in de volgende gevallen met voorzichtigheid te gebeuren, omdat ze kunnen gepaard gaan met een hoger bloedingsrisico:

- leverinsufficiëntie,

- ernstige arteriële hypertensie,
- antecedenten van gastro-duodenaal ulcus of van eender ander organisch letsel dat mogelijkwijze kan bloeden,
- vasculaire aandoening van de chorioretina,
- tijdens de postoperatieve periode na hersen-, ruggenmerg- of oogchirurgie.

Bejaarde patiënten

Vooraleer de behandeling aan te vatten, is het aangeraden om de nierfunctie te evalueren (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Niet intramusculair toedienen.

Nierinsufficiëntie

Het is bekend dat FRAXIPARINE hoofdzakelijk renaal wordt uitgescheiden. Dit leidt tot een hogere blootstelling aan FRAXIPARINE bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de paragraaf 'Nierinsufficiëntie' in rubriek 5.2).

Patiënten met een ontoereikende nierfunctie hebben een hoger bloedingsrisico en moeten in voorkomend geval met grote voorzichtigheid behandeld worden.

Het is de arts die beslist om de dosis al dan niet te verminderen voor een patiënt met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min. Hiervoor wordt het individuele bloedingsrisico van de patiënt afgewogen tegenover het risico van trombo-embolie (zie rubriek 4.2).

Hyperkaliëmie

Heparine kan de bijniersecretie van aldosteron remmen. Dit kan leiden tot hyperkaliëmie, voornamelijk bij patiënten met hoge kaliumspiegels of bij patiënten die gemakkelijker verhoogde kaliumspiegels vertonen, zoals patiënten met diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, bestaande metabole acidose en patiënten die geneesmiddelen nemen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken (bv. angiotensineconversie-enzymremmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen ...).

Het risico van hyperkaliëmie lijkt toe te nemen met de behandelingsduur maar is doorgaans omkeerbaar.

Bij risicopatiënten moeten de kaliumspiegels opgevolgd worden.

Spinale of epidurale anesthesie/lumbale punctie en concomitante geneesmiddelen

Zoals bij andere anticoagulantia, werden zeldzame gevallen van intraspinale hematomen gerapporteerd als gevolg van het gebruik van nadroparine tijdens spinale of epidurale anesthesie; deze hematomen gaven aanleiding tot neurologische letsels van verschillende graad, waaronder een langdurige of permanente paralyse. Het risico op deze nevenwerking kan verhoogd zijn in geval van gebruik van een epidurale verblijfskatheter na een operatie of bij simultaan gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals de non-steroïdale anti-inflammatoire middelen, anti-aggregantia en andere anticoagulantia (zie rubriek 4.5). Het risico lijkt eveneens hoger in geval van traumatische punctie of van herhaalde epidurale/spinale punctie.

Daarom mogen een bijkomende neuraxisblokkade of anticoagulatie slechts worden voorgeschreven na nauwkeurig onderzoek van de baten-risicoverhouding voor de patiënt en dit in de volgende omstandigheden:

- Bij patiënten die reeds met anticoagulantia behandeld worden, moeten de voordelen van een neuraxisblokkade zorgvuldig afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's.

- Bij patiënten die een electieve ingreep met neuraxisblokkade moeten ondergaan, moeten de voordelen van de anticoagulerende behandeling zorgvuldig afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's.

Om het bloedingsrisico als gevolg van het gebruik van nadroparine vóór intraspinale of epidurale anesthesie te verminderen, moet de plaatsing of de verwijdering van de katheter bij voorkeur gebeuren wanneer het anticoagulerend effect van nadroparine het kleinst is. Er moet een periode van 12 uur in acht worden genomen tussen het injecteren van nadroparine in een profylactische dosis en het plaatsen of verwijderen van de spinale of epidurale katheter of de naald. In het geval van een therapeutische dosis bedraagt deze termijn 24 uur. Langere tussentijden moeten worden overwogen in het geval van patiënten met nierinsufficiëntie.

Na het verwijderen van de katheter, moet minstens 4 uur worden gewacht voor de volgende toediening van FRAXIPARINE. Een nieuwe toediening van nadroparine moet worden uitgesteld tot het einde van de chirurgische ingreep.

Als de geneesheer beslist om het anticoagulans toe te dienen vóór een epidurale of spinale anesthesie, is uiterste waakzaamheid vereist en moeten regelmatig controles uitgevoerd worden om elk teken of symptoom van neurologische aantasting op te sporen, zoals rugpijn, sensorische of motorische stoornissen (ongevoeligheid of zwakheid van de onderste ledematen), of stoornissen van de blaas en/of darm. Het verplegend personeel moet opgeleid zijn om de symptomen van neurologische aantasting vroegtijdig te herkennen. Patiënten moeten de opdracht krijgen om hun geneesheer te informeren indien zich een symptoom van neurologische aantasting voordoet.

Als men tekenen of symptomen van intraspinale hematomen vermoedt, zijn een dringende diagnose en een behandeling met inbegrip van decompressie van het ruggenmerg noodzakelijk.

Als zich een ernstige of manifeste bloeding voordoet tijdens het plaatsen van de katheter, moet de baten-risicoverhouding zorgvuldig worden geëvalueerd voordat de toediening van heparine wordt opgestart of hervat.

Bij patiënten die trombocytopenie hebben vertoond onder heparine, is een aggregatietest in vitro in aanwezigheid van nadroparine onontbeerlijk voordat de behandeling wordt gestart. Indien de test positief blijkt, is **FRAXIPARINE** gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Salicylaten, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen en anti-aggregantia

Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur, andere salicylaten, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen en anti-aggregantia is niet aanbevolen bij de profylaxe of behandeling van veneuze trombo-embolie omdat deze producten het bloedingsrisico kunnen verhogen. Indien dergelijke combinaties niet vermeden kunnen worden, moet klinisch en biologisch toezicht ingesteld worden.

In de klinische studies naar de behandeling van instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf werd nadroparine toegediend samen met een dagelijkse dosis aspirine van maximaal 325 mg per dag (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Huidnecrose

In zeer zeldzame gevallen werd huidnecrose gemeld. De huidnecrose wordt voorafgegaan door purpura of door geïnfiltreerde of pijnlijke erytheemplaques, met of zonder algemene tekenen. In deze gevallen moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Afgeraden associaties (zie rubriek 4.4)

De toediening van nadroparine is afgeraden bij patiënten die reeds behandeld worden met andere geneesmiddelen die mogelijk het bloedingsrisico verhogen, zoals:

- Acetylsalicylzuur (en door extrapolatie, ook andere salicylaten),
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen,
- Anti-aggregantia.

Wanneer associatie met één van deze producten niet vermeden kan worden, is nauwlettend klinisch en biologisch toezicht vereist. Dit is onder meer het geval in het kader van de behandeling van instabiele angina en myocardinfarct zonder Q-golf, waar de toediening van nadroparine gecombineerd zal worden met deze van acetylsalicylzuur aan een dosis van maximaal 325 mg per dag (zie rubriek 4.2).

- Ticlopidine, clopidogrel en andere bloedplaatjesaggregatieremmers.
- Dipyridamol.
- Trombolytica: Indien een trombolytische behandeling noodzakelijk blijkt, is het – wegens het ontbreken van klinische gegevens over gelijktijdige toediening van nadroparine en een trombolyticum – aanbevolen om de behandeling met nadroparine stop te zetten en deze patiënt op de klassieke wijze te behandelen.

Associaties die het voorwerp uitmaken van bijzondere voorzorgen

- Orale anticoagulantia (Potentiëring van de anticoagulerende werking).
Bij een curatieve behandeling met nadroparine moet men zo snel mogelijk overschakelen op orale anticoagulantia. De behandeling met nadroparine mag niet stopgezet worden vooraleer het vereiste niveau van INR werd bekomen en het klinisch toezicht moet bijzonder nauwgezet gebeuren.
- Corticoïden (gluco-) (langs algemene weg).
- Dextraan 40 (langs parenterale weg).

N.B.: Er bestaat een fysicochemische interactie met trimethoprim-sulfamethoxazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek wijzen niet op teratogene of foetotoxische effecten. Niettemin zijn slechts weinig klinische gegevens beschikbaar betreffende transplacentaire passage van nadroparine bij de zwangere vrouw. Het gebruik van nadroparine tijdens de zwangerschap is afgeraden, tenzij het therapeutisch voordeel opweegt tegen de eventuele risico's.

Benzylalcohol kan de placentabarière passeren en een risico voor pasgeboren baby's vormen wanneer die tijdens de bevalling wordt toegediend. In dat geval moeten formuleringen met eenheidsdosis worden gebruikt die geen benzylalcohol als bewaarmiddel bevatten.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van nadroparine/metabolieten in menselijke moedermelk. De gegevens over ratten wijzen op uitscheiding van nadroparine in de melk. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom is het gebruik van nadroparine afgeraden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar het effect van nadroparine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen staan geordend volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

De volgende overeenkomst werd gebruikt voor de indeling van de bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	hemorragische verschijnselen, al dan niet veruitwendigd op verschillende plaatsen (met inbegrip van intraspinaal hematoom), die vaker optreden bij patiënten met andere risicofactoren. De aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren moet worden onderzocht: organische letsels die kunnen bloeden, geneesmiddelenassociaties (zie rubrieken 4.3 en 4.5).
	Zelden	trombocytopenie inclusief heparine-geïnduceerde trombocytopenie ¹ (zie rubriek 4.4), trombocytose
	Zeer zelden	eosinofilie die reversibel is bij stopzetten van de behandeling. Zeer zeldzame gevallen van intraspinale hematomen werden gerapporteerd in het kader van het gebruik van heparines met laag moleculair gewicht tijdens spinale of epidurale anesthesie, beenmergpunctie of de plaatsing van een verblijfskatheter na een operatie ²
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem en huidreacties, anafylactoïde reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	hoofdpijn, migraine
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	enkele reversibele gevallen van hyperkaliëmie in associatie met hypoadosteronisme geïnduceerd door heparine of haar derivaten bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).
Lever- en galaandoeningen	Vaak	verhoging van de transaminasespiegels, meestal van voorbijgaande aard
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	huiduitslag, urticaria, erytheem, jeuk
	Zeer zelden	gevallen van huidnecrose, meestal t.h.v. de injectieplaats (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	kleine hematomen t.h.v. de injectieplaats ³
	Vaak	reactie op de injectieplaats
	Zelden	calcinose op de injectieplaats ⁴

¹ Er werden twee types trombocytopenie gemeld:

- de vaakst voorkomende, van het type I, zijn gewoonlijk matig ($> 100.000/mm^3$), vroegtijdig (vóór de 5de dag) en vereisen geen stopzetting van de behandeling;
- zelden werden ernstige immuno-allergische trombocytopenieën van het type II (TIH) gerapporteerd. Hun prevalentie is nog slecht geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

² Deze hematomen gaven aanleiding tot neurologische letsels van verschillende graad waaronder een langdurige of permanente paralyse (zie rubriek 4.4).

³ In sommige gevallen kan men de vorming van stevige knobbels vaststellen die geen uiting van een inkapseling van de toegediende heparine zijn, maar wel van een inflammatoire reactie. Deze knobbels verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen reden te zijn om de behandeling stop te zetten.

⁴ Calcinose treedt vaker op bij patiënten met een abnormale fosfor-calciumbalans, zoals in bepaalde gevallen van chronische nierinsufficiëntie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Bij overdosering vormen hemorragische verschijnselen de voornaamste klinische tekenen. Er moeten een bloedplaatjestelling en een bepaling van de andere coagulatieparameters uitgevoerd worden. Mineure hemorragische verschijnselen noodzaken slechts zelden een specifieke behandeling, aangezien een vermindering van de posologie van nadroparine of een grotere spreiding in de tijd van de latere inspuitingen over het algemeen voldoende zijn.

Behandeling

Alleen bij de ernstigere gevallen kan de toediening van protaminesulfaat overwogen worden. Protamine (sulfaat of chloorhydraat), langzaam intraveneus toegediend, neutraliseert de zwakke anticoagulerende werking van nadroparine, terwijl de residuele anti-Xa-activiteit behouden blijft zonder dat dit een invloed heeft op de bloeding.

Onder deze voorwaarden neutraliseert één anti-heparine-eenheid (A.H.E.) van protaminesulfaat ongeveer 1,5 I.E. Anti-Xa Ph. Eur. (4 E. Anti-Xa IC) nadroparine. Dit wil zeggen dat 0,6 ml van een oplossing protaminesulfaat aan 10 mg/ml (625 A.H.E.) ongeveer 0,1 ml FRAXIPARINE neutraliseert, hetzij 950 I.E. Anti-Xa Ph. Eur. (2.500 E. Anti-Xa IC) nadroparine.

De toe te dienen hoeveelheid protamine hangt af van de geïnjecteerde dosis heparine (zie hierboven) en ook van de tijd die is verlopen sinds de injectie van heparine, met eventueel een verlaging van de dosis antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anticoagulantia, ATC-code: B01AB06.

Nadroparine is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau .

Nadroparine is een heparinderivaat met laag moleculair gewicht, bekomen door depolymerisatie van standaardheparine. Het is een glycosaminoglycaan met een gemiddeld moleculair gewicht van 3.600 tot 5.000 dalton. Kenmerkend is de verhouding van de anti-Xa-activiteit (Anti-Xa) op de anti-IIa-activiteit, zijnde 2,5 tot 4,0. Nadroparine is onmiddellijk actief en heeft ook een langdurig effect.

FRAXIPARINE is een antitrombotisch geneesmiddel. Bij de gebruikelijke dosering treedt geen verandering van de bloedingstijd op. Na inspuiting verhoogt FRAXIPARINE de inhibitie van de circulerende Xa-factor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters worden bepaald door het meten van de anti-Xa-activiteit. Na subcutane inspuiting wordt de plasmapijk bereikt na ongeveer 3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3,5 uur. De anti-Xa-activiteit houdt minstens 18 uur na inspuiting aan. De biodisponibiliteit is bijna volledig (98 procent).

Risicogroepen

Bejaarde patiënten

Meestal hebben bejaarde patiënten een verminderde nierfunctie en daardoor een tragere eliminatie (zie onderstaande paragraaf). Er moet bij deze patiëntengroep rekening worden gehouden met het risico op nierinsufficiëntie en indien nodig moet de dosis worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

In een klinische studie voor onderzoek naar de farmacokinetiek van nadroparine, toegediend langs intraveneuze weg aan patiënten met verschillende stadia nierinsufficiëntie, werd een verband gevonden tussen de klaring van nadroparine en de creatinineklaring.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 36-43 ml/min) stegen de gemiddelde oppervlakte onder de curve en de eliminatiehalfwaardetijd met respectievelijk 52 en 39% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij deze patiënten daalde de gemiddelde plasmaklaring van nadroparine tot 63% van de normale waarden. Er werd in de studie een sterke interindividuele variabiliteit waargenomen.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 10-20 ml/min) stegen de gemiddelde oppervlakte onder de curve en de eliminatiehalfwaardetijd met respectievelijk 95 en 112% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij deze patiënten daalde de gemiddelde plasmaklaring van nadroparine tot 50% van de normale waarden.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 3-6 ml/min) op hemodialyse, stegen de gemiddelde oppervlakte onder de curve en de eliminatiehalfwaardetijd met respectievelijk 62 en 65% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij deze patiënten daalde de gemiddelde plasmaklaring van nadroparine tot 67% van de normale waarden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorgevulde spuit:

Zoutzuur of calciumhydroxide	q.s. ad pH 5,0 - 7,5
Water voor injecties	q.s. ad 1 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De vervaldatum uitgedrukt in maand/jaar is op de verpakking vermeld na de letters *Exp*.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuiten:

0,3 ml: 2, 10 en 20 voorgevulde spuiten.
0,4 ml: 2, 10 en 20 voorgevulde spuiten.
0,6 ml: 2, 10 en 20 voorgevulde spuiten.
0,8 ml: 2, 10 en 20 voorgevulde spuiten.
1,0 ml: 2, 10 en 20 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Inspuitingstechniek voor de onderhuidse inspuiting

De inspuiting dient in het subcutane celweefsel van de anterolaterale abdominale gordel, afwisselend links en rechts, te gebeuren.

De naald moet volledig, loodrecht en niet-tangentieel ingebracht worden in de huidplooi die gevormd wordt tussen duim en wijsvinger; deze plooi moet behouden worden gedurende de gehele inspuitingsduur.

Na injectie moet de huls over de naald geschoven worden, zodat de naald volledig afgeschermd zit. Om dat te doen: hou de spuit met één hand bij de huls vast en trek met de andere hand stevig aan de vingersteun om de huls te ontgrendelen en zo verder tot u de vergrendelklik hoort. De spuit kan vervolgens op gepaste wijze verwijderd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE:

2.850 IE (Anti-Xa)/0,3 ml: BE138713

3.800 IE (Anti-Xa)/0,4 ml: BE158776

5.700 IE (Anti-Xa)/0,6 ml: BE138704

7.600 IE (Anti-Xa)/0,8 ml: BE158785

9.500 IE (Anti-Xa)/1,0 ml: BE138722

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

2.850 IE (Anti-Xa)/0,3 ml: 12/08/1987

3.800 IE (Anti-Xa)/0,4 ml: 08/07/1992

5.700 IE (Anti-Xa)/0,6 ml: 12/08/1987

7.600 IE (Anti-Xa)/0,8 ml: 08/07/1992

9.500 IE (Anti-Xa)/1,0 ml: 12/08/1987

Datum van laatste verlenging: 13/10/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Goedkeuringsdatum: 07/2023