

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRAXODI 11.400 IE (Anti-Xa)/0,6 ml, oplossing voor injectie  
FRAXODI 15.200 IE (Anti-Xa)/0,8 ml, oplossing voor injectie  
FRAXODI 19.000 IE (Anti-Xa)/1 ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Samenstelling voor 1 ml oplossing voor injectie:  
Nadroparine calcium 19.000 I.E. anti-Xa Ph. Eur. (50.000 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 voor subcutaan gebruik.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van een bestaande diepe veneuze trombose die gepaard kan gaan met een asymptomatische longembolie of met een niet ernstige symptomatische longembolie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

- Nadroparine moet subcutaan geïnjecteerd worden.
- Niet intramusculair toedienen.
- Toedieningsfrequentie: **1 INJECTIE PER DAG**.

### **BELANGRIJKE OPMERKINGEN**

De verschillende heparines met laag moleculair gewicht (low molecular weight heparines) hebben verschillende eigenschappen. Men moet dus bijzonder waakzaam zijn en de specificatiegebruiksaanwijzing voor ieder van deze specialiteiten navolgen.

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

**Toe te dienen dosis voor volwassenen:** de dosis per injectie bedraagt 171 I.E./kg.

Als richtlijn worden in onderstaande tabel de dosissen gegeven die moeten toegediend worden in functie van het lichaamsgewicht van de patiënten, met name 0,1 ml/10 kg éénmaal per dag.

Lichaamsgewicht	Volume FRAXODI per injectie (één injectie per dag)
40 - 49 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 - 99 kg	0,9 ml
≥ 100 kg	1,0 ml

Om de dosis aan te passen aan het lichaamsgewicht van de patiënten moet indien nodig het toe te dienen volume aangepast worden. Breng daarvoor de zuiger tot op de gewenste maatstreep, terwijl de spuit verticaal wordt gehouden.

Men moet er rekening mee houden dat de dosisaanpassing van het HLMG in functie van het lichaamsgewicht niet werd onderzocht bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg of < 40 kg. Bij hen kan respectievelijk onvoldoende doeltreffendheid van het HLMG of kunnen bloedingverschijnselen optreden.

Bij dergelijke patiënten is een strikte klinische opvolging vereist.

### ***Behandelingsduur***

Heparines met een laag moleculair gewicht mogen niet langer dan 10 dagen gebruikt worden, met inbegrip van de termijn voor stabilisering met antivitamine K (zie rubriek 4.4, bloedplaatjesopvolging). Behandeling met orale anticoagulantia wordt dus zo vroeg mogelijk gestart, tenzij tegenaangewezen.

### ***Pediatrische patiënten***

Nadroparine wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid om een dosering te kunnen bepalen voor patiënten jonger dan 18 jaar.

### ***Bejaarden***

Er is geen dosisaanpassing vereist voor bejaarde personen, tenzij in geval van verminderde nierfunctie. Het wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren alvorens een behandeling in te stellen (zie paragraaf "Nierinsufficiëntie" in rubrieken 4.2 en 5.2).

### ***Ernstige nierinsufficiëntie***

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 FRAXODI. 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).

FRAXODI is tegenaangewezen voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

### ***Leverfalen***

Er werd geen onderzoek verricht bij patiënten met leverfalen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Nadroparine is tegenaangewezen in de volgende gevallen:

- 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 aggregatietest in aanwezigheid van FRAXODI (zie rubriek 4.4).
- Voorgeschiedenis van trombocytopenie onder nadroparine (zie rubriek 4.4).
- Hemorragische aandoeningen of neigingen te wijten aan bloedstollingsstoornissen, met uitzondering van verbruikscoagulopathie niet te wijten aan heparine.
- Organisch letsel dat mogelijk kan bloeden (zoals een evolutief gastro-duodenaal ulcus)
- Acute, infectieuze endocarditis
- Hemorragisch cerebrovasculair accident
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) bij patiënten onder curatieve behandeling met nadroparine voor trombo-embolische aandoeningen, instabiele angina pectoris 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**

FRAXODI is voorbehouden voor curatieve behandeling van diepe veneuze trombosen en wordt toegediend als één enkele injectie per dag. Ieder vermoeden van diepe veneuze trombose moet snel bevestigd worden door middel van aangepaste onderzoeken.

##### **Biologische opvolging**

Omwille van het mogelijke 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 behandelingsduur met nadroparine.

De anti-Xa-activiteit kan gemeten worden (bij voorkeur door middel van de amidolytische methode) om de individuele gevoeligheid van de patiënten te evalueren, in het bijzonder in geval van nierinsufficiëntie, bij bejaarde personen en zeker in geval van een hemorragisch beeld. Het bloed moet dan afgenomen worden op de tweede dag van de behandeling, 4 tot 6 uur na de injectie; een anti-Xa-activiteit hoger dan 1,8 I.E. anti-Xa/ml kan wijzen op een overdosering en kan aanleiding geven tot dosisverlaging.

##### **Heparine-geïnduceerde trombocytopenie**

Er werden zeldzame gevallen soms ernstige van heparine-geïnduceerde trombocytopenie gemeld. Deze kunnen al dan niet samengaan met arteriële en/of veneuze trombosen en vereisen stopzetting van de behandeling. Gevallen van tromboserende trombocytopenie moeten worden opgespoord bij :

- iedere trombocytopenie,
- een aanzienlijke daling van het aantal bloedplaatjes (30 tot 50 % ten opzichte van de aanvangswaarde),
- een 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 accidenten, die waarschijnlijk van immuno-allergische aard zijn, in het merendeel van de gevallen tussen de 5<sup>de</sup> en de 21<sup>ste</sup> behandelingsdag voor, maar ze kunnen veel vroegtijdiger optreden in geval van antecedenten van trombocytopenie bij behandeling met heparine.

- **VOORGESCHIEDENIS** van trombocytopenie tijdens een behandeling met een ander heparine (niet gefractioneerd of met laag moleculair gewicht): een behandeling met nadroparine mag overwogen worden, als 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 wanneer een trombocytopenie zich voordoet, gezien het feit dat er gevallen van recidieven, soms vroegtijdige recidieven, gerapporteerd werden.
- **VOORKOMEN** van een trombocytopenie tijdens een behandeling met heparine (niet gefractioneerd of met laag moleculair gewicht): de vervanging door een product behorende tot een andere antitrombotische klasse (indien voorhanden) mag in overweging genomen worden. Indien dat product niet voorhanden is, mag de 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 onderbroken worden aangezien gevallen van persistentie van de initiële trombocytopenie werden gerapporteerd.

*In vitro* tests voor bloedplaatjesaggregatie hebben slechts een beperkte oriënterende waarde in geval van diagnose van door heparine veroorzaakte trombocytopenie.

**Toediening van nadroparine moet met voorzichtigheid gebeuren in de volgende gevallen omdat ze kunnen gepaard gaan met een hoger bloedingrisico:**

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

### **Bejaarde patiënten en bijzondere gevallen**

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

### **Nierinsufficiëntie**

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

Patiënten met een onvoldoende nierfunctie hebben een hoger bloedingrisico en zouden met vele voorzorgen moeten 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 bloedingrisico 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 (b.v. angiotensineconversie-enzymremmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen).

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

Bij risicopatiënten moeten de kaliumspiegels opgevolgd worden.

### **Rachi/ epidurale anesthesie of spinale punctie en concomitante geneesmiddelen**

Zoals bij de andere anticoagulantia, werden zeldzame gevallen van intraspinale hematomen gerapporteerd als gevolg van het gebruik van nadoparine tijdens een rachis- of epidurale anesthesie; deze hematomen gaven aanleiding tot neurologische letsels van verschillende graad, waaronder een langdurige of permanente paralyse. Het risico van epidurale hematomen of hematomen van de wervelkanaal is verhoogd bij gebruik van epidurale verblijfskatheters of bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met een invloed op de bloedstolling, zoals niet-steroïdale antiflogistica, anti-aggregantia en andere anticoagulantia (zie rubriek 4.5). Het risico blijkt eveneens hoger in geval van traumatische punctie of van herhaalde epidurale/rachispunctie.

Daarom mag een bijkomend neuroaxiaal blok of anticoagulatie slechts worden voorgeschreven na nauwkeurig onderzoek van de baten/risicoverhouding van de patiënt en dit in de volgende omstandigheden:

- bij patiënten die reeds met anticoagulantia behandeld worden, moeten de voordelen van een neuroaxiaal blok zorgvuldig afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's.
- bij patiënten die een electieve ingreep met een neuroaxiaal blok moeten ondergaan, moeten de voordelen van de anticoagulerende behandeling zorgvuldig afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's.

Indien een patiënt een lumbale punctie, een rachi-anesthesie of epidurale anesthesie moet ondergaan, moet een interval van minimum 12 uur worden gelaten tussen de injectie met nadroparine in een profylactische dosis of van 24 uur tussen de injectie met nadroparine in een curatieve dosis en het inbrengen of uittrekken van de rachi/epidurale katheter of naald, rekening houdend met de productkenmerken en het profiel van de patiënt. Voor patiënten met nierinsufficiëntie kunnen langere intervallen overwogen worden. De volgende dosissen mogen ten vroegste na 4 uur worden toegediend. Een nieuwe toediening van nadroparine moet worden uitgesteld tot na de chirurgische ingreep.

De patiënten moeten frequent gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van een neurologische aandoening, zoals rugpijn, motorische en sensorische gebreken (gevoelloosheid en zwakte van de onderste ledematen), functiestoornis van de darmen en/of de blaas. Als een neurologische aandoening wordt opgemerkt, is een noodbehandeling vereist. Het verplegend personeel moet opgeleid worden om deze tekenen en symptomen te herkennen. Aan de patiënten moet gevraagd worden hun arts onmiddellijk in te lichten als een van deze tekenen of symptomen bij hen optreedt.

Bij vermoeden van een intraspinaal hematoom zijn een dringende diagnose en behandeling, met inbegrip van de decompressie van het ruggenmerg, noodzakelijk.

Als zich een ernstige of manifeste bloeding voordoet tijdens de plaatsing van de katheter, moet de baten/risico-verhouding zorgvuldig worden afgewogen alvorens de toediening van heparine wordt opgestart of hervat.

### **Salicylaten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en anti-aggregantia**

Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur, andere salicylaten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en anti-aggregantia is niet aanbevolen bij de profylaxe of behandeling van veneuze trombo-embolie omdat deze producten het bloedingrisico kunnen

verhogen. Indien dergelijk combinaties niet vermeden kunnen worden, moet een klinische en biologische opvolging ingesteld worden.

In klinische studies bij instabiele angor en myocardinfarct zonder Q-golf werd nadroparine toegediend samen met een dagelijkse dosis aspirine gaande tot 325 mg per dag (zie rubriek 4.2).

#### **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**

Nadroparine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die orale anticoagulantia krijgen, (gluco)-corticoïden krijgen of Dextran 40 langs parenterale weg krijgen. Wanneer patiënten die een curatieve behandeling met nadroparine krijgen, overstappen op orale anticoagulantia, moet de behandeling met nadroparine worden voortgezet totdat de INR (International Normalisation Ratio) op het vereiste niveau gestabiliseerd is. Het klinisch toezicht moet bijzonder nauwgezet gebeuren.

Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur (of andere salicylaten), niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en trombocytenuitremmers wordt afgeraden omdat ze het bloedingsrisico kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

In klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf werd nadroparine toegediend in combinatie met hoogstens 325 mg aspirine per dag (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

NB.: Er bestaat een fysisch-chemische interactie met trimethoprim - sulfamethoxazol.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vruchtbaarheid

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

##### Zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op teratogene of foetotoxische effecten. Niettemin zijn slechts weinig klinische gegevens beschikbaar betreffende transplacentaire passage van nadroparine bij de zwangere vrouw. Nadroparine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het therapeutisch voordeel opweegt tegen de eventuele risico's.

##### Borstvoeding

Er is slechts weinig informatie beschikbaar over de excretie van nadroparine in de moedermelk. Daarom is gebruik van nadroparine niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

#### **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).

### ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Zeer vaak: hemorragische verschijnselen, al dan niet veruitwendigd op verschillende plaatsen (met inbegrip van een intraspinale hematoom), die vaker optreden bij patiënten met andere risicofactoren. Men moet de aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren opsporen: organische letsels die kunnen bloeden, geneesmiddelenassociaties (zie rubrieken 4.3 en 4.5)

Zelden: trombocytopenie inclusief heparine-geïnduceerde trombocytopenie (zie rubriek 4.4), trombocytose.

Er werden twee types trombocytopenie gemeld:

- de meest frequente, van het type I, zijn gewoonlijk matig ( $> 100.000/\text{mm}^3$ ), 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).

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 een rachis- of epidurale anesthesie, een beenmergpunctie of de plaatsing van een verblijfskatheter na een operatie. Deze hematomen gaven aanleiding tot neurologische letsels van verschillende graad waaronder een langdurige of een permanente paralyse (zie rubriek 4.4).

### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Zeer zelden: Overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem en huidreacties, anafylactoïde reactie

### ***Zenuwstelselaandoeningen***

Niet bekend: hoofdpijn, migraine.

### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Zeer zelden: enkele reversibele gevallen van hyperkaliëmie in associatie met hypoadosteronisme geïnduceerd door heparine of zijn derivaten zijn gemeld geweest 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. In sommige gevallen, kan men de vorming van stevige nodules vaststellen die geen uiting van een inkapseling van het toegediende heparine zijn, maar wel van een inflammatoire reactie. Deze nodules verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen reden te zijn om de behandeling stop te zetten.

Vaak: reactie op de injectieplaats

Zelden: calcinose op de injectieplaats

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](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

### ***Symptomen en tekenen***

Bij overdosering vormen hemorragische verschijnselen de voornaamste klinische tekenen. Een bloedplaatjestelling en een bepaling van de andere coagulatieparameters dienen uitgevoerd te 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 is.

### ***Behandeling***

Enkel voor de meer ernstige gevallen moet toediening van protaminesulfaat overwogen worden. Protamine (sulfaat of hydrochloride) toegediend via trage intraveneuze injectie neutraliseert de zwakke anticoagulerende activiteit van nadroparine terwijl het een anti-Xa restactiviteit vertoont zonder effect op de bloeding. In deze omstandigheden neutraliseert één antiheparine-eenheid (A.H.E.) protaminesulfaat ongeveer 1,5 I.E. anti-Xa Ph. Eur. nadroparine. Dit betekent dat 1,2 ml (12 mg) protamine (1.250 A.H.E.) ongeveer 0,1 ml FRAXODI neutraliseert, hetzij 1.900 I.E. anti-Xa Ph. Eur. nadroparine.

Om de toe te dienen hoeveelheid protamine te berekenen, moet rekening gehouden worden met de tijd die verstreken is sinds de injectie van heparine. Een lagere dosis protamine kan overwogen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anticoagulantia, ATC-code : B01AB06.

Nadroparine is een heparinederivaat met laag moleculair gewicht, bekomen door depolymerisatie van standaard heparine. 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 bezit een onmiddellijke activiteit alsook een verlengde werking.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische parameters worden bepaald door het meten van de anti-Xa-activiteit.

### ***Biologische beschikbaarheid***

Na subcutane injectie wordt nadroparine snel en nagenoeg voor 100 % geresorbeerd; de maximale activiteit in het plasma wordt waargenomen tussen het 4<sup>de</sup> en het 6<sup>de</sup> uur.

### ***Distributie***

De anti-Xa-activiteitshalfwaardetijd is hoger voor heparines met een laag moleculair gewicht dan voor niet-gefractioneerde heparines. Deze halfwaardetijd bedraagt 8 à 10 uren voor nadroparine.

De anti-IIa-activiteit verdwijnt sneller uit het plasma dan de anti-Xa-activiteit met heparines met een laag moleculair gewicht.

### ***Eliminatie***

De eliminatie gebeurt voornamelijk via de nieren onder een weinig of niet gemetaboliseerde vorm.

## **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 inter-individuele 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, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur of calciumhydroxide om de pH aan te passen  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast bewaren omdat injectie van koud product pijnlijk kan zijn.  
De vervaldatum in maand/jaar staat op de verpakking na de vermelding Exp.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Dozen met 2, 6 en met 10 voorgevulde injectiespuiten van 0,6 ml - 0,8 ml en 1 ml.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Subcutane injectie van nadroparine wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een liggende patiënt, in het onderhuidse weefsel van de anterolaterale en posterolaterale buikgordel, afwisselend aan de rechterkant en linkerkant.

De voorgevulde spuiten zijn gebruiksklaar en moeten niet gepurgeerd worden vóór injectie.

De injectie zelf bestaat uit het vertikaal - en niet tangentieel - inbrengen van de naald, over de gehele lengte van de naald, in de dikte van een huidplooi die gemaakt wordt tussen de duim en wijsvinger. Deze huidplooi moet gedurende de hele duur van de injectie vastgehouden worden.

Na injectie moet het veiligheidssysteem van de injectiespuit **FRAXODI** in werking gesteld worden. Met één hand de spuit bij de huls vastnemen en met de andere hand stevig aan de vingersteun trekken om de huls te ontgrendelen. Schuif de huls naar voren tot u een klik hoort (vergrendeling).

De gebruikte naald is zo volledig beschermd.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

11.400 IE (Anti-Xa)/0,6 ml: BE217691  
15.200 IE (Anti-Xa)/0,8 ml: BE217707  
19.000 IE (Anti-Xa)/1 ml: BE217716

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/10/2000  
Datum van laatste verlenging: 01/07/2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2023  
Goedkeuringsdatum: 07/2023