

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orgaran, 750 anti-factor Xa eenheden, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Orgaran bevat danaparoid natrium, dit is een non-heparine mengsel van laag-moleculaire gesulfateerde glycosaminoglycuronanen bereid uit dierlijke mucosa en bevat heparansulfaat, dermatansulfaat en een geringe hoeveelheid chondroitinesulfaat.

Eén ampul (0,6 ml) bevat 750 anti-factor Xa eenheden danaparoid natrium overeenkomend met 1250 anti-factor Xa eenheden per ml. De anti-Xa eenheid is afgeleid van de internationale heparinestandaard in een antitrombine bevattend buffersysteem.

Hulpstof met bekend effect: Natriumsulfiet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Steriele, isotonische, heldere en kleurloze tot licht gele oplossing in water voor injectie van pH 7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Preventie en behandeling van trombo-embolische stoornissen bij patiënten die dringende parenterale anticoagulatie nodig hebben omwille van de ontwikkeling van of een antecedent van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Voor deze therapeutische indicatie bestaan een aantal doseringschema's, afhankelijk van de onderliggende ziekte en de geassocieerde hemostatische stoornissen.

Er bestaat een lineair verband tussen de plasma anti-Xa activiteit en de toegediende dosis van Orgaran. Over het algemeen is een monitoring van de plasma anti-Xa activiteit niet nodig. Maar bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie en/of patiënten > 90 kg lichaamsgewicht is een monitoring een- of tweemaal per week tijdens de routine subcutane of intraveneuze behandeling aanbevolen om te controleren op respectievelijk accumulatie van het geneesmiddel of onvoldoende dosering. Als monitoring van de antistollingsactiviteit wordt uitgevoerd, moet een functionele anti-factor Xa test met behulp van een specifiek chromogeen peptidesubstraat gebruikt worden. In deze test moet Orgaran gebruikt worden als de standaard om de referentiecurve op te stellen.

- *Preventie van trombo-embolie:*

Bij patiënten met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) zonder trombo-embolie (d.w.z. geïsoleerde HIT) zijn de dosisaanbevelingen afhankelijk van het trombotisch risico.

Bij patiënten met een antecedent van HIT (> 3 maanden voor de huidige opname) zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als deze voor patiënten zonder HIT.

- In het algemeen voor patiënten met een lichaamsgewicht $\leq$ 90 kg: 750 anti-Xa

eenheden subcutaan tweemaal daags gedurende maximaal 14 dagen, tenzij langere toediening noodzakelijk is bij patiënten voor wie geen andere aanvaardbare antitrombotische therapie bestaat;

- Voor patiënten met een lichaamsgewicht > 90 kg: 750 anti-Xa eenheden 3 maal daags of 1250 anti-Xa eenheden tweemaal daags;
- Bij patiënten die een operatie ondergaan, wordt aanbevolen de behandeling pre-operatief te starten, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de laatste dosis 1 tot 4 uur voor de operatie wordt toegediend.

Bij patiënten met acute HIT (≤ 3 maanden), d.w.z. met circulerende (LMW) heparine-geïnduceerde antiplaatjes antilichamen, zijn hogere dagdosissen nodig: 2250-3750 anti-Xa eenheden subcutaan, verdeeld over drie dosissen (om de 8 uur), toegediend gedurende 7-10 dagen, tenzij het langer nodig is bij patiënten waarbij er geen redelijk antitrombotisch alternatief bestaat. Bij de keuze van het dosisschema moeten het lichaamsgewicht en het optreden van bloedingen in acht worden genomen. Over het algemeen is een ladingsdosis onder de vorm van een intraveneuze bolusinjectie, toegediend op hetzelfde moment als en gelijk aan de eerste subcutane gespreide dosis, aanbevolen. Als het bloedingsrisico hoog is of als de patiënt actief bloedt, of als de patiënt onlangs een dosis heparine of laag molecuulair gewicht heparine heeft gekregen, moet de ladingsdosis onder de vorm van een intraveneuze bolus weggelaten worden. Bij patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico is het intraveneuze infusieschema (zie onder 'Behandeling van trombo-embolische stoornissen of preventie van trombose tijdens continue niervervangende behandeling') een alternatief, in het bijzonder indien de patiënt gedurende meer dan 24 uur niet behandeld is of indien Doppler/compressie ultrasound onderzoek van de ledematen een verborgen (subklinisch) trombo-embolisch fenomeen aan het licht brengt.

De beoogde plasma anti-Xa spiegels mogen niet boven 0,8 anti-Xa eenheden/ml in steady-state komen. Bij patiënten die actief bloeden, tenzij dit de reden is voor de chirurgische ingreep, mogen de beoogde plasma anti-Xa spiegels niet boven 0,4 anti-Xa eenheden/ml in steady-state komen.

- *Behandeling van trombo-embolische stoornissen of preventie van trombose tijdens continue niervervangende behandeling:*

2250 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 1500 anti-Xa eenheden, als > 90 kg lichaamsgewicht 3750 anti-Xa eenheden) intraveneus als een bolus, plus een intraveneuze infusie van 400 anti-Xa eenheden/u gedurende 4 uur, daarna 300 anti-Xa eenheden/u gedurende 4 uur, daarna een onderhoudsinfusie van 150-200 anti-Xa eenheden/u gedurende 5-7 dagen, tenzij het langer nodig is bij patiënten voor wie er geen redelijk antitrombotisch alternatief bestaat. Als aangenomen wordt dat dit intraveneuze schema niet langer vereist is, kunnen de patiënten overschakelen op orale anticoagulantia of Orgaran 750 anti-Xa eenheden subcutaan, twee- of driemaal per dag.

De beoogde plasma anti-Xa spiegels zijn $\leq 1,0$ anti-Xa eenheden/ml 5-10 minuten na de bolus, en 0,5-0,8 anti-Xa eenheden/ml tijdens de onderhoudsinfusie.

Als de levensduur van de hemofilter aanzienlijk verkort is door stolselvorming tijdens een vroegere heparinetherapie, dan kan de infusiesnelheid tijdens de eerste uren van de onderhoudsbehandeling hoger dienen te zijn (tot 600 anti-Xa eenheden/u). Dit kan voortgezet worden tot de levensduur van de filter hersteld is, maar de plasma anti-Xa spiegels mogen niet meer bedragen dan 1,0 anti-Xa eenheden/ml.

Nota: continue niervervangende behandeling omvat continue hemofiltratie en hemodialyse.

- *Vasculaire chirurgie of invasieve vasculaire procedure:*

Bij vasculaire ingrepen die geen bypass machine vereisen, moeten patiënten ≤ 90 kg lichaamsgewicht een intraveneuze bolus van 2250 anti-Xa eenheden krijgen voor de procedure. Bij patiënten > 90 kg lichaamsgewicht moet een intraveneuze bolus van 3750

anti-Xa eenheden toegediend worden. Niet minder dan 6 uur postoperatief en op voorwaarde dat een adequate hemostase werd bekomen, kan een intraveneuze infusie van 150-200 anti-Xa eenheden/u gedurende 5-7 dagen toegediend worden. Na enkele dagen intraveneuze onderhoudsbehandeling kunnen de patiënten overschakelen op orale anticoagulantia of Orgaran 750 anti-Xa eenheden subcutaan, twee- of driemaal per dag. De beoogde plasma anti-Xa spiegels bedragen 0,5-0,7 anti-Xa eenheden/ml 5-10 minuten na de bolus, en 0,5-0,8 anti-Xa eenheden/ml tijdens de infusie.

Nota:

- Vasculaire operaties omvatten: perifere arteriële bypass, endarterectomie, herstel van aneurysma, en trombectomie. Invasieve vasculaire procedures omvatten percutane transluminale coronaire angiografie (met en zonder stenting), inbrengen/verwijderen van een intra-aortale ballonpomp of vena cava filter, hartkatheterisatie/angiografie, inbrengen van een arterioveneuze shunt enz.
 - Als de angioplastie wordt uitgevoerd tijdens de 6 uur na de hartkatheterisatie waarvoor dit toedieningsschema reeds werd ingesteld, dan de intraveneuze bolus niet herhalen.
 - Er is geen bijkomende intraveneuze bolus vereist om een ballonpomp te verwijderen bij patiënten die reeds Orgaran krijgen ter preventie van trombose terwijl de ballonpomp ter plaatse is.
- *Hart-long procedures:*
Orgaran werd gebruikt bij meer dan 130 hart-long ingrepen met bypass. Er is een relatief hoge frequentie van postoperatieve bloedingen, in vergelijking met andere types chirurgie en met medische patiënten. Orgaran kan niet geneutraliseerd worden door protamine of één van de andere gebruikelijke antagonisten om de bloeding te stoppen. Bijgevolg is zijn gebruik voornamelijk aanbevolen voor de postoperatieve profylaxis bij deze patiënten (zie verder) en het mag alleen gebruikt worden voor de chirurgische procedure bij patiënten waarbij er geen ander geschikt antitromboticum beschikbaar is en de operatie niet kan uitgesteld worden tot de HIT antilichamen uit de circulatie geklaard zijn (als heparine opnieuw kan gebruikt worden net voor de ingreep) (zie rubriek 4.4).

Indien gebruikt voor de bypass procedure, moet intra-operatief, na de thoracotomie, 125 anti-Xa eenheden/kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend worden. Tegelijkertijd moet 3 anti-Xa eenheden/ml primingvloeistof toegevoegd worden aan het pompcircuit. Bij de aansluiting aan de bypass-machine moet een intraveneuze infusie van 7 anti-Xa eenheden/kg lichaamsgewicht gestart worden en voortgezet worden tot ongeveer 45 minuten voor het verwachte einde van de bypass-procedure. Als er intra-operatieve stolsels worden waargenomen, kan een intraveneuze bolus van 1250 anti-Xa eenheden (750 anti-Xa eenheden als < 55 kg lichaamsgewicht) toegevoegd worden, maar indien minder dan één uur voor het beëindigen van de bypass-procedure moet er extra opgelet worden om chirurgische hemostase te verzekeren.

Als Orgaran of een ander antitromboticum werd gebruikt tijdens de hart-long bypass chirurgie en tromboprofylaxis ook postoperatief vereist is, kan Orgaran (opnieuw) opgestart worden eens adequate hemostase is bekomen (gewoonlijk 6-12 uur postoperatief) met 1500-2250 anti-Xa eenheden in gespreide dosissen subcutaan of een intraveneuze infusie van 150-200 anti-Xa eenheden/u.

Een monitoring van de plasma anti-Xa spiegels is meestal niet nodig bij de opvolging van de patiënt tijdens de operatie. Indien nodig, kan men één staal voor de toediening van Orgaran, één staal 10 minuten na de post-thoracotomie bolus, 10 minuten na de aansluiting van de bypass-machine, twee stalen tijdens de ingreep, en één staal in de recoverkamer afnemen voor monitoring van de plasma anti-Xa spiegels.

Dit zal op zijn minst helpen om de graad van intra- en postoperatieve bloedingen in verband te brengen met het niveau van anti-Xa activiteit op dat moment. Idealiter moet de plasma anti-Xa activiteit, met behulp van een geschikte test en een correcte Orgaran

referentiecurve, gelegen zijn tussen 1,5 en 2,0 anti-Xa eenheden/ml maximaal; ze mag niet ver onder de 0,8 anti-Xa eenheden/ml dalen tijdens de ingreep. Maar de interindividuele repons van patiënten op dezelfde dosissen was variabel; de piek anti-Xa activiteit was gelegen tussen 0,5 en 2,5 anti-Xa eenheden/ml, wat te wijten kan zijn aan verschillende testmethoden. Niettemin is de intra-individuele respons van een patiënt, waarbij de spiegel voor de toediening van Orgaran als uitgangswaarde wordt genomen, een betrouwbare leidraad voor de waargenomen veranderingen.

Orgaran werd succesvol gebruikt in coronaire arteriële bypass chirurgie zonder hartlongmachine maar het optimale dosisschema werd niet bepaald.

- *Intermitterende renale hemodialyse:*

Bij nierinsufficiëntie kunnen de anticoagulerende effecten van Orgaran accumuleren, wat aanleiding geeft tot bloedverlies. Dit kan vermeden worden door de dosis aan te passen volgens de pre-dialyse plasma anti-Xa activiteit van de vorige dialyse. Na 3-5 dialyses vermindert de pre-dialyse dosis gewoonlijk tot een steady-state niveau.

(1) om de andere dag of minder frequent: 3750 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 2250 anti-Xa eenheden) intraveneus als een bolus juist voor elk van de eerste twee hemodialyses. Voor elke dialyse moet er bloed worden afgenomen voor bepaling van de plasma anti-Xa spiegels; dit zal gebruikt worden om de dosis Orgaran voor de volgende dialyse te bepalen. Als de plasma anti-Xa spiegels < 0,3 anti-Xa eenheden/ml bedragen, moet de dosis van de derde of volgende dialyses verlaagd worden tot 3000 eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 2000 anti-Xa eenheden). Als de plasma anti-Xa spiegels 0,3-0,35 anti-Xa eenheden/ml bedragen, moet de dosis verlaagd worden tot 2250 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 1500 anti-Xa eenheden gebruiken). Als de plasma anti-Xa spiegels 0,35-0,4 anti-Xa eenheden/ml bedragen, moet de dosis verlaagd worden tot 2000 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 1500 anti-Xa eenheden). Als de plasma anti-Xa spiegels hoger liggen dan 0,4 anti-Xa eenheden/ml, mag Orgaran niet toegediend worden voor de dialyse. Maar als er zich fibrinedraden vormen in de 'bubble chamber', mag de patiënt 1500 anti-Xa eenheden krijgen (ongeacht het lichaamsgewicht van de patiënt). Als een dosis Orgaran voor dialyse werd overgeslagen omwille van een te hoge pre-dialyse plasma anti-Xa spiegel, is de dosis voor de volgende dialyse dezelfde als deze die gebruikt werd voor de dialyse onmiddellijk voor de overgeslagen dosis. Tijdens de dialyse moet de plasma anti-Xa spiegel gelegen zijn tussen 0,5-0,8 anti-Xa eenheden/ml.

(2) dagelijks: 3750 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 2250 anti-Xa eenheden) intraveneus als een bolus juist voor de eerste dialyse en 2250 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 2000 anti-Xa eenheden) juist voor de tweede dialyse. Voor elke dialyse moet er bloed afgenomen worden voor bepaling van de plasma anti-Xa spiegels; dit wordt gebruikt voor de bepaling van de dosis voor de derde en de volgende dialyses. Als de plasma anti-Xa spiegels < 0,3 anti-Xa eenheden/ml bedragen, moet de dosis van de derde of volgende dialyses verlaagd worden tot 3000 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 2000 anti-Xa eenheden). Als de plasma anti-Xa spiegels 0,3-0,35 anti-Xa eenheden/ml bedragen, moet de dosis verlaagd worden tot 2250 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 1500 anti-Xa eenheden gebruiken). Als de plasma anti-Xa spiegels 0,35-0,4 anti-Xa eenheden/ml bedragen, moet de dosis verlaagd worden tot 2000 anti-Xa eenheden (voor patiënten < 55 kg lichaamsgewicht 1500 anti-Xa eenheden). Als de plasma anti-Xa spiegels hoger liggen dan 0,4 anti-Xa eenheden/ml, mag Orgaran niet toegediend worden voor de dialyse. Maar als er zich vervolgens fibrinedraden vormen in de 'bubble chamber', mag de patiënt 1500 anti-Xa eenheden krijgen (ongeacht het lichaamsgewicht van de patiënt). Als een dosis Orgaran voor dialyse werd overgeslagen omwille van een te hoge pre-dialyse plasma anti-Xa spiegel, is de dosis voor de volgende dialyse dezelfde als deze die gebruikt werd voor de dialyse onmiddellijk voor de overgeslagen dosis.

- **Flush dosissen:**
Eén ampul Orgaran wordt verdund in 50 ml zoutoplossing. 5-10 ml van deze oplossing kan dan gebruikt worden om de intravasculaire lijnen/toegangspoorten te spoelen, indien nodig.
- **Behandeling van kinderen (tot 17 jaar en gewicht < 55 kg):**
De ervaring met Orgaran bij kinderen is beperkt tot 36 kinderen van 2 weken tot 17 jaar. De doseringschema's zijn gegeneraliseerd op basis van de ervaring die tot nu toe werd bekomen maar zelfs kinderen van dezelfde leeftijd en met hetzelfde gewicht kunnen anders reageren op de toegediende dosis. Bijgevolg moet de dosis bepaald worden door de plasma anti-Xa respons en de balans tussen de gewenste werkzaamheid en het risico op bloedingen.

Klinische situatie	Leeftijdsklasse	Dosering ¹	Plasma anti-Xa activiteit
Profylaxis	≤ 2 jaar 7-17 jaar	8-144 E/kg/dag 20-25 E/kg/dag	0,1-0,4 E/ml
Behandeling	≤ 2 jaar 7-17 jaar	geen gegevens bolus i.v. 30 E/kg + 29-130 E/kg/dag	0,4-0,7 E/ml post-i.v. bolus 0,4-0,8 E/ml in steady state
Hartkatheterisatie	≤ 2 jaar 7-17 jaar	bolus i.v. 48-120 E/kg geen gegevens	0,5-0,7 E/ml post- bolus
Hemodialyse	≤ 2 jaar 7-17 jaar	geen gegevens bolus i.v. 27-86 E/kg	0,5-0,8 E/ml tijdens de dialyse
CAPD ²	≤ 2 jaar 7-17 jaar	5-43 E/kg/dag geen gegevens	
Hartchirurgie	≤ 2 jaar 7-17 jaar	350 E/kg/operatie > 150-311 E/kg/ operatie	0,8-2,0 E/ml intra- operatief

¹ E = anti-Xa eenheden

² Continue ambulante peritoneale dialyse

- **Overschakeling op orale anticoagulantia (vitamine K-antagonisten) bij patiënten met HIT**
De overschakeling op orale anticoagulantia (VKA) is mogelijk zowel bij de subcutane als de intraveneuze dosisschema's. Het is raadzaam om een dergelijke behandeling alleen te starten als er voldoende antitrombotische controle is met Orgaran.
(1) Orgaran 750 anti-Xa eenheden subcutaan twee- of driemaal per dag: orale anticoagulantia (VKA) kunnen gestart worden 72-96 uur voordat Orgaran wordt stopgezet zodat de protrombinetijd, de Trombotest of de INR (international normalized ratio) een therapeutische waarde kunnen bereiken.
(2) Orgaran 1250 anti-Xa eenheden subcutaan twee- of driemaal per dag: bij het starten van orale anticoagulantia (VKA), moet de dosis van Orgaran verlaagd worden tot 750 anti-Xa eenheden subcutaan twee- of driemaal per dag en de procedure moet gevolgd worden zoals in (1).
(3) Orgaran intraveneuze infusie: de orale anticoagulantia (VKA) kunnen toegediend worden met de infusie (maximale snelheid 300 anti-Xa eenheden/u) die dan kan stopgezet worden als de INR binnen het vereiste targetinterval is gelegen. Bij een hoog

bloedingsrisico moet men ofwel (a) de infusie stoppen en Orgaran 750 anti-Xa eenheden subcutaan twee- of driemaal per dag starten, en dan 24 later de orale anticoagulantia (VKA) starten volgens (1), ofwel (b) de infusie stoppen, Orgaran niet verder toedienen, en dan de orale anticoagulantia (VKA) 12 uur later starten.

4.3 Contra-indicaties

- hemorragisch cerebrovasculair accident tijdens de voorbije drie maanden.
- bloeding in een oncontroleerbaar actief stadium.
- ernstige, ongecontroleerde hypertensie.
- diabetische retinopathie.
- acute bacteriële endocarditis.
- overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- bij patiënten die heparine eerder voor curatieve behandeling dan preventief toegediend krijgen, is locoregionale anaesthesie tijdens electieve chirurgische ingrepen gecontra-indiceerd.
- hepatische icterus met een gelijktijdige verhoging van de prothrombine tijd met > 1.3 maal de normale waarde.
- letsels thv het centraal zenuwstelsel, ofwel cerebrale-, spinale of oftalmologische ingrepen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Orgaran mag niet gebruikt worden als een in vitro test voor heparine-achtige-geïnduceerde antilichamen in aanwezigheid van Orgaran positief is bij patiënten met trombocytopenie geïnduceerd door heparine of heparine-achtige anticoagulantia, tenzij er geen geschikte alternatieve antitrombotische behandeling beschikbaar is.

De incidentie van serologische kruisreactiviteit van Orgaran met de heparine-geïnduceerde antilichamen voor het begin van de behandeling bedraagt ongeveer 5%. De incidentie van klinische kruisreactiviteit die zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Orgaran bedraagt ongeveer 3% en vele van deze patiënten hebben een negatieve serologische kruisreactiviteitstest voor de behandeling.

Hoewel het risico op antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie en trombose tijdens de behandeling met Orgaran (d.w.z. klinische kruisreactiviteit) zeer gering is, is het aan te raden om het aantal plaatjes dagelijks te controleren tijdens de eerste week van de behandeling, om de andere dag tijdens de tweede en de derde week, en wekelijks tot maandelijks daarna. Als een pretherapeutische kruisreactiviteitstest met Orgaran positief is maar beslist wordt om Orgaran te gebruiken, moet het aantal plaatjes dagelijks gecontroleerd worden tot de behandeling met Orgaran wordt stopgezet.

Als er antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie optreedt, moet het gebruik van Orgaran stopgezet worden en moet er een alternatieve behandeling overwogen worden.

Orgaran mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige hemorragische diathese, bijv. hemofilie en idiopathische trombocytopenische purpura, tenzij de patiënt ook HIT heeft en er geen geschikte alternatieve antitrombotische behandeling beschikbaar is.

Orgaran mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie, tenzij de patiënt ook HIT heeft en er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Orgaran mag niet toegediend worden aan patiënten met een actief maag- of duodenumulcus, tenzij dit de reden voor de operatie is.

Orgaran mag niet intramusculair worden toegediend.

Orgaran dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een matig verminderde nier- en/of leverfunctie met een verminderde bloedstolling, ulcera van het

maagdarmkanaal of andere ziekten die kunnen leiden tot een verhoogd gevaar voor bloedingen in een vitaal orgaan of gebied.

Aangezien er postoperatief ernstige bloedingen kunnen optreden bij HIT patiënten die een hart-long bypass procedure ondergaan, is Orgaran niet aanbevolen tijdens de procedure, tenzij er geen andere antitrombotische behandeling beschikbaar is.

Orgaran bevat natriumsulfiet. Natriumsulfiet kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Opgemerkt dient te worden dat de anti-Xa eenheden van ORGARAN een ander verband vertonen met de klinische effectiviteit dan die van heparine en laag-moleculaire heparines.

Bij patiënten die peridurale of spinale anesthesie of een spinale punctie ondergaan, kan het profylactisch gebruik van heparine zeer uitzonderlijk gepaard gaan met epidurale of spinale haematoma die aanleiding geven tot langdurige of permanente paralyse. Het risico is verhoogd bij het gebruik van een peridurale of spinale katheter voor anesthesie, bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs), plaatjesremmers of anticoagulantia, en door traumatische of herhaalde punctie.

Als men een beslissing moet nemen in verband met het interval tussen de laatste toediening van heparine in profylactische dosissen en de plaatsing of verwijdering van een peridurale of spinale katheter, moeten de productkenmerken en het profiel van de patiënt in acht genomen worden. Men moet minstens vier uur wachten om de volgende dosis toe te dienen. Men moet wachten om de toediening te herbeginnen tot de chirurgische procedure is beëindigd.

Als een arts beslist om een anticoagulans toe te dienen in het kader van peridurale of spinale anesthesie, is er uiterste waakzaamheid en frequente monitoring vereist om ieder teken en symptoom van neurologische stoornis, zoals rugpijn, sensorische en motorische stoornissen (ongevoeligheid en zwakte van de onderste ledematen) en darm- of blaasdisfunctie op te sporen. Het verplegend personeel moet opgeleid worden om dergelijke tekens en symptomen op te sporen. Aan de patiënten moet gevraagd worden om hun arts of verpleegster onmiddellijk te verwittigen als ze één van deze tekens ondervinden.

Als er tekens of symptomen van epiduraal of spinaal haematoom worden vermoed, zijn een dringende diagnose en een behandeling met inbegrip van decompressie van het ruggenmerg vereist.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orgaran kan gebruikt worden samen met orale anticoagulantia, medicijnen die interfereren met de plaatjesfunctie (zoals aspirine en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen), trombolytica of potentieel ulcerogene medicijnen (zoals corticosteroïden), maar voorzichtigheid blijft geboden.

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Orgaran op schildklierfunctietesten.

Er werden alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Orgaran werd gebruikt bij meer dan 60 zwangerschappen (gestart tijdens het eerste trimester bij bijna 50% van de zwangerschappen, tijdens het tweede trimester bij ongeveer 20% van de zwangerschappen en tijdens het derde trimester bij 25% van de zwangerschappen. Bij een klein aantal patiënten is het trimester waarin de behandeling werd gestart, onbekend). Globaal was het gebruik van Orgaran succesvol.

In alle vijf gevallen waarbij het humaan navelstrengvloed werd getest op de aanwezigheid

van anti-Xa activiteit, werd er geen activiteit gevonden.

Voorzorg moet in acht worden genomen als dit product wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Als een alternatieve antitrombotische behandeling onaanvaardbaar is om medische redenen (bijv. HIT patiënten), kan Orgaran gebruikt worden.

Borstvoeding

In alle vijf gevallen waarbij de moedermelkstalen werden getest op anti-Xa activiteit, werden er geen of verwaarloosbare hoeveelheden anti-Xa activiteit aangetoond (deze zouden gehydrolyseerd worden in de maag van het kind en onschadelijk gemaakt worden).

Hoewel de gegevens beperkt zijn, kan Orgaran gebruikt worden tijdens de borstvoeding als een alternatieve antitrombotische behandeling om medische redenen (bijv. HIT patiënten) onaanvaardbaar is.

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

Er zijn geen effecten bekend van Orgaran die invloed hebben op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Orgaran heeft het vermogen om het bloedingsrisico te verhogen.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

	Vaak (≥ 1/100 tot 1/10 van de patiënten)	Soms (≥ 1/1000 tot 1/100 van de patiënten)	Zelden (≥ 1/10000 tot < 1/1000 van de patiënten)
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	thrombocytopenie*, heparine-geïnduceerde thrombocytopenie		auto-immune thrombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheid, medicamenteuze overgevoeligheid	
Huid-onderhuidaandoeningen en	rash	purpura, maculopapulaire rash, erythemateuze rash, pruritus, urticaria	veralgemeende rash, maculovesiculair rash, rash op de injectie- of infusieplaats, maculaire rash
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		reactie op de injectieplaats	injectie (inj.) plaats: - bloeding - last - overgevoeligheid

			- irritatie - koude - pruritus - inj. of - infusieplaats: - erytheem - pijn - zwelling - warmte - infusieplaats: - blauwe plekken - reactie
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	post-procedurale bloeding	post-proceduraal hematoom, operatieve bloeding	bloeding op de incisieplaats, anastomotische bloeding

* Antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie, zoals veroorzaakt kan zijn door (laag molecuair gewicht) heparine, werd waargenomen bij het gebruik van Orgaran, maar alleen bij patiënten die reeds gesensibiliseerd waren voor heparine of laag molecuair gewicht heparine (zie rubriek 4.4).

Nota: De termen zijn gecodeerd volgens het MedDRA woordenboek versie 8.1.

Alle hoger vermelde termen in deze rubriek en synoniemtermen (met dezelfde of geringere ernst) gecodeerd volgens het MedDRA woordenboek worden beschouwd als 'vermeld'. Alle bloedingen zijn vermelde bijwerkingen voor Orgaran. Dit betekent ook dat symptomen of tekens die duidelijk verband houden met een bloeding (bijv. anemie, verlaagd Hb, rbc, hematocriet, flauwvallen, vermoeidheid, tamponade) vermelde bijwerkingen zijn. Uiterst zelden werden er gevallen van epidurale en spinale hematomen gerapporteerd in associatie met het profylactisch gebruik van heparine in het kader van peridurale of spinale anesthesie en spinale punctie. Deze hematomen veroorzaken verschillende graden van neurologische stoornissen, waaronder langdurige of permanente paralyse (zie rubriek 4.4).

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
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Bij een ernstige bloeding die niet veroorzaakt is door een chirurgisch defect moet de toediening van Orgaran gestopt worden en dient transfusie van vers ingevroren plasma of,

indien de bloeding niet onder controle gebracht kan worden, plasmaferese overwogen te worden. Hoewel protamine de anticoagulante activiteit van Orgaran gedeeltelijk neutraliseert, is de relevantie hiervan om de bloeding te stoppen niet duidelijk en kan daarom niet worden aanbevolen. De effecten van Orgaran op de anti-Xa activiteit kunnen op dit ogenblik niet geantagoniseerd worden met een bekend middel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitromboticum, heparinegroep.
ATC-code: B01AB09.

Zowel in diermodellen als in studies bij de mens is aangetoond dat danaparoid natrium een effectief antitromboticum is. Bij therapeutische doseringen heeft danaparoid natrium, in de aanbevolen doseringen, geen of slechts een gering effect op de hemostatische plugvorming, de bloedplaatjes-functie en -aggregatie, en geen duidelijk effect op de bloedingstijd.

Af en toe is na hoge intraveneuze of subcutane doseringen een verlengde bloedingstijd gezien.

De anti-stollingsactiviteit van danaparoid natrium in stollingstesten zoals de protrombinetijd, de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, de kaoline cephaline stollingstijd en de trombinetijd is klein en wordt gekarakteriseerd door een zeer vlakke dosis-werkingscurve tot relatief hoge doseringen.

De uiteindelijke stap in de bloedstolling, de omzetting van fibrinogeen in fibrine, is met name afhankelijk van de trombinegeneratie, waartoe Factor Xa en trombine in belangrijke mate bijdragen. Het anti-stollingsprofiel van danaparoid natrium wordt gekarakteriseerd door een hoge ratio in anti-factor Xa/antitrombine activiteit, resulterend in een effectieve remming van de trombinegeneratie en trombusvorming. De anti-Xa activiteit is afhankelijk van trombine en wordt niet geïnactiveerd door endogene heparine-neutraliserende factoren. De geringe trombine inhiberende activiteit is zowel heparine co-factor II als antitrombine-afhankelijk. In dierstudies werd aangetoond dat de heparansulfaat fractie met lage affiniteit voor antitrombine, die *in vitro* geen significante effecten heeft op de stollingsfactoren Xa en IIa, in aanzienlijke mate bijdraagt tot de antitrombotische activiteit; dit wordt slechts ten dele verklaard door een inhiberend effect op de trombine-gemedieerde activering van stollingsfactor IX.

Orgaran vertoont een geringe serologische kruisreactiviteit (ongeveer 5%) met het heparine-geïnduceerde antilichaam. Dit kan verklaard worden door het ontbreken van heparine in Orgaran en zijn lage graad van sulfatering en negatieve lading (zie rubriek 4.4). Er werd ook aangetoond dat Orgaran interfereert met de interactie van de heparine-geïnduceerde antiplaatjes antilichamen en hun target, waardoor de plaatjesactivering potentieel afneemt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische studies zijn primair gebaseerd op de kinetiek van de relevante anti-stollingsactiviteiten van danaparoid natrium aangezien er geen specifieke chemische analysemethoden beschikbaar zijn. In diermodellen waren het tijdsverloop van de trombinegeneratie inhiberende activiteit en de antitrombotische activiteit van danaparoid natrium sterk aan elkaar gerelateerd, maar het eenvoudigste om te meten is het effect op de plasma anti-Xa activiteit. De absolute biologische beschikbaarheid van danaparoid natrium, zoals geschat op basis van zijn effect op de plasma anti-Xa activiteit, na subcutane toediening benadert de 100%. Bij de mens worden plasma anti-Xa piekwaarden binnen ongeveer 4-5 uur bereikt.

De eliminatiehalfwaardetijden van plasma anti-Xa en trombinegeneratie remmende activiteit zijn respectievelijk ongeveer 25 uur en 7 uur, zowel na subcutane als intraveneuze

toediening onafhankelijk van de dosering, de leeftijd en het geslacht. Steady-state spiegels van plasma anti-Xa activiteit worden gewoonlijk binnen 4-5 dagen na toediening bereikt. Gemeten aan de trombinegeneratie remmende activiteit worden steady-state spiegels eerder bereikt, namelijk binnen 1-2 dagen.

Danaparoid natrium wordt voornamelijk geëlimineerd door renale klaring en studies wijzen erop dat de lever geen rol speelt in het metabolisme. In patiënten met een sterk verminderde nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd van de plasma anti-factor Xa activiteit verlengd.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies toonden geen teratogeen effect van Orgaran.

De placentaire overdracht van de stof was verwaarloosbaar laag bij de cavia.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsulfiet, natriumchloride, zoutzuur tot pH 7,0 en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wanneer Orgaran als een intraveneuze bolus wordt gegeven of als een infuus, moet het apart worden toegediend en niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Orgaran is echter verenigbaar met, en kan daarom toegevoegd worden aan de infusies vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De chemische en fysieke stabiliteit van Orgaran bij gebruik, verdund in de klassieke infusievloeistoffen, werd aangetoond gedurende 48 uur bij 15 tot 25°C.

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartermijn en -condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

Voor de bewaarcondities van de verdunde oplossing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ORGARAN is beschikbaar in 1-ml glazen ampullen met 750 anti-factor Xa eenheden (0,6 ml) danaparoid natrium per ampul (1250 anti-factor Xa eenheden/ml).

De verpakking bevat 10 of 20 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Orgaran is verenigbaar met, en kan daarom toegevoegd worden aan infuusvloeistoffen met fysiologisch zout (0,9 %), dextrose (5 %), dextrose-fysiologisch zout, Ringer's of Ringer's lactaatoplossingen

Het is aanbevolen om het product weg te gooien als het visuele uitzicht veranderd is of als

Samenvatting van de productkenmerken

de verpakking beschadigd is.

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

Viatris Healthcare
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE165846

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 1994
Datum van laatste verlenging: 3 oktober 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2023