

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fraxiparine 2.850 IE/ 0,3 ml oplossing voor injectie
Fraxiparine 3.800 IE/ 0,4 ml oplossing voor injectie
Fraxiparine 5.700 IE/ 0,6 ml oplossing voor injectie
Fraxiparine 7.600 IE/ 0,8ml oplossing voor injectie
Fraxiparine 9.500 IE/ 1 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fraxiparine 2.850 IE/ 0,3 ml

Elke gevulde spuit van 0,3 ml bevat nadroparinecalcium 2.850 IE anti Xa-activiteit.

Fraxiparine 3.800 IE/ 0,4 ml

Elke gevulde spuit van 0,4 ml bevat nadroparinecalcium 3.800 IE anti Xa-activiteit.

Fraxiparine 5.700 IE/ 0,6 ml

Elke gevulde spuit van 0,6 ml bevat nadroparinecalcium 5.700 IE anti Xa-activiteit.

Fraxiparine 7.600 IE/ 0,8ml

Elke gevulde spuit van 0,8 ml bevat nadroparinecalcium 7.600 IE anti Xa-activiteit.

Fraxiparine 9.500 IE/ 1 ml

Elke gevulde spuit van 1 ml bevat nadroparinecalcium 9.500 IE anti Xa-activiteit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen.

Behandeling van trombo-embolische aandoeningen.

Profylaxe van stolselvorming in de extracorporele circulatie tijdens hemodialyse en hemofiltratie.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct in combinatie met acetylsalicylzuur.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen

Eenmaal daags subcutaan 0,3 ml gedurende 7 tot 10 dagen of totdat de patiënt geheel gemobiliseerd is. De eerste injectie kan het beste 12 uur voor de ingreep gegeven worden, de tweede gift 12 uur na de operatie, vervolgens eenmaal daags.

Bij gipsimmobilisatie na onderbeentraumata moet worden gestart op de dag van het aanbrengen van het gips. Deze behandeling moet worden gecontinueerd tot en met de dag dat het gips wordt verwijderd.

Behandeling van trombo-embolische aandoeningen

De dosis per injectie bedraagt per kg lichaamsgewicht nadroparinecalcium 171 IE anti Xa-activiteit gedurende 10 dagen.

Deze dosis kan worden toegediend via tweemaal daagse injectie van 86 IE anti Xa/kg lichaamsgewicht.

Voor deze dosering kan gebruik worden gemaakt van onderstaand schema:

Lichaamsgewicht (kg)	Initiële dosering Fraxiparine	Aantal IE anti Xa
< 50	tweemaal daags 0,4 ml	2 x 3.800
50-59	tweemaal daags 0,5 ml	2 x 4.750
60-69	tweemaal daags 0,6 ml	2 x 5.700
70-79	tweemaal daags 0,7 ml	2 x 6.650
80-89	tweemaal daags 0,8 ml	2 x 7.600
> 90	tweemaal daags 0,9 ml	2 x 8.550

Profylaxe van stolselvorming in de extracorporele circulatie tijdens hemodialyse en hemofiltratie

De dosering moet voor iedere patiënt individueel optimaal worden ingesteld, rekening houdend met de omstandigheden en het verloop van de dialyse.

Fraxiparine wordt gegeven als eenmalige injectie in de arteriële lijn aan het begin van iedere dialyse.

Voor de bepaling van de initiële dosering bij een dialyzeduur tot 4 uur kan, voor patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico, de onderstaande tabel worden aangehouden:

Lichaamsgewicht (kg)	Initiële dosering in de arteriële lijn aan het begin van de dialyse	
	Fraxiparine volume	Aantal IE anti Xa
< 50	0,3 ml	2.850
50-69	0,4 ml	3.800
> 70	0,6 ml	5.700

Voor patiënten met verhoogd bloedingsrisico moet de halve dosis worden gegeven.

Bij een dialyzeduur langer dan 4 uur kan, tijdens de dialyse, een kleine aanvullende dosis worden gegeven (bijvoorbeeld de helft van de initiële dosis).

Bij de volgende dialysesessies moet de dosering worden aangepast op basis van de resultaten van de voorafgaande sessies.

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q wave myocardinfarct

Fraxiparine moet tweemaal daags subcutaan worden toegediend (elke 12 uur) in combinatie met acetylsalicylzuur in een dosering tot 325 mg per dag.

De initiële dosis moet worden gegeven als een intraveneuze bolusinjectie van 86 IE anti Xa/kg, gevolgd door subcutane injecties van 86 IE anti Xa/kg. De gebruikelijke duur van de behandeling bedraagt 6 dagen.

Lichaamsgewicht (kg)	Initiële i.v. bolusdosering	Onderhoudsdosering subcutane injectie	Aantal IE anti Xa
< 50	0,4 ml	tweemaal daags 0,4 ml	2 x 3.800

50-59	0,5 ml	tweemaal daags 0,5 ml	2 x 4.750
60-69	0,6 ml	tweemaal daags 0,6 ml	2 x 5.700
70-79	0,7 ml	tweemaal daags 0,7 ml	2 x 6.650
80-89	0,8 ml	tweemaal daags 0,8 ml	2 x 7.600
90-99	0,9 ml	tweemaal daags 0,9 ml	2 x 8.550
≥ 100	1,0 ml	tweemaal daags 1,0 ml	2 x 9.500

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

Fraxiparine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar aangezien er onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid zijn.

Oudere patiënten

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk tenzij de patiënt een nierfunctiestoornis heeft. Bij oudere patiënten wordt aangeraden voorafgaand aan de behandeling de nierfunctie te bepalen (zie rubriek hieronder voor patiënten met nierfunctiestoornis en rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen

In het geval van profylaxe van trombo-embolische aandoeningen is een verlaging van de dosering niet nodig bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 50 ml/min).

Matige tot ernstige nierfunctiestoornis wordt geassocieerd met verhoogde blootstelling aan nadroparine. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op trombo-embolie en hemorragie.

Indien een vermindering van de dosering door een voorschrijvende arts wordt overwogen, rekening houdend met de individuele risicofactoren voor hemorragie en trombo-embolie, moet bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 30 ml/min en $<$ 50 ml/min) de dosis met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $<$ 30 ml/min) moet de dosis met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Behandeling van trombo-embolische aandoeningen, instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct

Verlaging van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 50 ml/min).

Matige tot ernstige nierfunctiestoornis wordt geassocieerd met verhoogde blootstelling aan nadroparine. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op trombo-embolie en hemorragie.

Indien een vermindering van de dosering door een voorschrijvende arts wordt overwogen, rekening houdend met de individuele risicofactoren voor hemorragie en trombo-embolie, moet bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 30 ml/min en $<$ 50 ml/min) de dosis met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nadroparine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Subcutane injectie

Plaats van de injectie:

Injectie bij voorkeur in het subcutane weefsel van de anterolaterale en postlaterale buikgordel - buiten de peri-umbilicale streek. Het anterolaterale gedeelte van het bovenbeen kan als alternatieve toedieningsplaats dienen. De omgeving van een eventueel bestaande wond vermijden.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- trombocytopenie door nadroparine in de medische voorgeschiedenis
- actieve bloedingen of verhoogde kans op hemorragische diathese door stollingsstoornissen, behalve bij gedissemineerde intravasale stolling (DIC)
- ernstige hypertensie
- bloedverlies uit de tractus digestivus door bijvoorbeeld ulcus pepticum
- retinopathie door hypertensie of diabetes
- operaties aan de hersenen, het oog of het ruggenmerg
- lumbale punctie
- hemorragisch cerebrovasculair accident (CVA)
- acute infectieuze endocarditis
- ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) bij patiënten die nadroparine in doseringen krijgen voor de behandeling van trombo-embolische aandoeningen, instabiele angina pectoris of non-Q-wave myocardinfarct
- (loco)regionale anesthesie bij electieve chirurgische ingrepen waarbij een LMWH wordt voorgeschreven voor therapeutisch gebruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nadroparine verlengt de protrombinetijd. Hiermee moet rekening gehouden worden indien nadroparine wordt gecombineerd met anticoagulantia zoals bijvoorbeeld coumarinederivaten.

De anti Xa-activiteiten van de LMWH's zijn onderling niet vergelijkbaar. Bij overschakeling kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn.

Niet intramusculair toedienen.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Vanwege de mogelijkheid van HIT, **moet het trombocytenaantal worden gecontroleerd tijdens de duur van de nadroparine behandeling.**

LMWH's kunnen trombocytopenie veroorzaken. In zeldzame gevallen is deze trombocytopenie ernstig en kan wellicht geassocieerd zijn met arteriële of veneuze trombose. Een dergelijke diagnose moet worden overwogen bij de volgende situaties:

- trombocytopenie
- elke significante vermindering in het trombocytenaantal (30 tot 50% van de uitgangswaarde)
- verslechtering van de initiële trombose tijdens de therapie
- ontstaan van trombose tijdens de therapie
- uitgebreide intravasculaire coagulatie

In dit geval moet de nadroparinebehandeling worden gestopt.

Deze effecten zijn waarschijnlijk van een immuno-allergische oorsprong en in het geval van een eerste behandeling, worden deze gewoonlijk gemeld tussen de 5^e en de 21^e dag van de behandeling. Maar dit kan ook eerder gebeuren indien er een medische voorgeschiedenis is van HIT.

Indien er een medische voorgeschiedenis van trombocytopenie met heparine bestaat (of door standaard of door LMWH), kan behandeling met nadroparine zo nodig worden overwogen. In dergelijke gevallen moet zorgvuldige klinische opvolging en het bepalen van het trombocytenaantal ten minste dagelijks worden gedaan. Indien trombocytopenie optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Indien trombocytopenie met heparine optreedt (of door standaard of door het LMWH), moet vervanging met een andere anti-trombotische klasse worden overwogen. Indien niet beschikbaar, kan vervanging met een ander LMWH worden overwogen indien de toediening van heparine noodzakelijk is. In dergelijke gevallen moet het trombocytenaantal ten minste dagelijks worden gecontroleerd en de behandeling moet zo snel mogelijk worden gestopt. Dit omdat na vervanging gevallen van initiële voortzetting van trombocytopenie zijn gemeld (zie rubriek 4.3).

In-vitro plaatjes aggregatie testen hebben beperkte waarde in de diagnose van HIT.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van nadroparine bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen zoals bij:

- leverinsufficiëntie
- ernstige arteriële hypertensie
- voorgeschiedenis van ulcera van het maag-darmkanaal of andere aandoeningen waarbij bloedingen kunnen optreden
- vasculaire aandoening van de chorioretina
- gedurende de postoperatieve periode volgend na operatie van de hersenen, ruggenmerg of oog

Nierfunctiestoornis

Van nadroparine is bekend dat het voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden en dat dit resulteert in verhoogde nadroparine blootstelling bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Patiënten met nierfunctiestoornis hebben een verhoogd risico op bloeding en moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Het besluit of een vermindering van de dosering geschikt is voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min, moet worden gebaseerd op beoordeling van een arts van het individuele patiëntenrisico op bloeding versus het risico op trombo-embolie (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten wordt aangeraden voor de behandeling de nierfunctie te bepalen.

Hyperkaliëmie

Nadroparine kan de adrenale secretie van aldosteron verlagen, hetgeen kan leiden tot hyperkaliëmie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verhoogde plasmakaliumspiegels, of met een verhoogd risico hierop, zoals patiënten met diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, patiënten met reeds aanwezige metabole acidose of patiënten behandeld met geneesmiddelen die mogelijk hyperkaliëmie veroorzaken (bijv. angiotensine convertering enzyme (ACE-) remmers, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's).

De kans op hyperkaliëmie neemt toe met de duur van de therapie, maar is meestal reversibel.

Plasmakaliumspiegels moeten bij risicopatiënten gecontroleerd worden.

Spinale/epidurale anesthesie/spinale punctie en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen

Bij patiënten die spinale- of epidurale anesthesie ondergaan, is het gebruik van LMWH wellicht zelden geassocieerd met hematomen die kunnen resulteren in verlengde of permanente paralyse. Het risico op spinale/epidurale hematomen wordt verhoogd door het inbrengen van epidurale catheters of door het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die hemostase kunnen veroorzaken. Dit omvat NSAID's, trombocytanaggregatieremmers of andere anticoagulantia. Het risico wordt ook verhoogd door traumatische of herhaalde epidurale of spinaal lumbale punctie.

Daarom moet tot het gelijktijdig voorschrijven van een blokkade van het centraal zenuwstelsel en van een anticoagulantetherapie worden besloten, na zorgvuldige individuele voordeel/risico-afweging in de volgende situaties:

- bij patiënten reeds behandeld met anticoagulantia moeten de voordelen van een blokkade van het centraal zenuwstelsel zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's
- bij patiënten ingeroosterd voor electieve chirurgie met blokkade van het centraal zenuwstelsel moeten de voordelen van anticoagulantetherapie zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's

In geval patiënten een lumbaalpunctie, spinale anesthesie of epidurale anesthesie ondergaan, moet een minimum van 12 uur zitten tussen het moment waarop de nadroparine injectie in profylactische doseringen wordt toegediend of 24 uur bij de dosering voor de behandeling, en het inbrengen of verwijderen van de spinale/epidurale catheter of naald. Hierbij moeten kenmerken van het product en het patiëntenprofiel meegewogen worden. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis moeten langere intervallen worden overwogen. Een vervolg dosis mag niet binnen vier uur gegeven worden. Het opnieuw starten van de toediening van nadroparine moet worden uitgesteld tot na afronding van de chirurgische ingreep.

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op signalen en klachten van neurologische achteruitgang, zoals rugpijn, gevoelsdeficit, motorische deficit, (doof gevoel en zwakte in de onderste ledematen), darm- en/of blaasdisfunctie. Als er zich een neurologisch probleem voordoet, is dringende behandeling hiervan noodzakelijk. Verpleegkundigen moeten erin getraind worden dergelijke signalen en klachten waar te nemen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om direct contact met hun arts op te nemen als ze een van deze klachten ondervinden.

Bij vermoede signalen of klachten van spinale hematomen moet direct dringend een diagnose gesteld worden en moet direct behandeling volgen, waaronder decompressie van het ruggenmerg.

Als er tijdens het plaatsen van de catheter een aanzienlijke of duidelijke bloeding heeft plaatsgevonden, dan moet een zorgvuldige voordeel/risico-afweging plaatsvinden voordat met de heparinebehandeling wordt begonnen of deze wordt voortgezet.

Salicylaten, NSAID's en trombocyten-aggregatieremmers

Bij de profylaxe of de behandeling van veneuze tromboembolische aandoeningen en in de preventie van klontering tijdens haemodialyse is het gelijktijdig gebruik van nadroparine met acetylsalicylzuur, andere salicylaten, NSAID's en trombocytenaggregatieremmers niet aanbevolen omdat het het risico op bloeding kan verhogen. Wanneer zulke combinaties niet kunnen worden voorkomen, moet zorgvuldige klinische en biologische monitoring plaatsvinden. In klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct was nadroparine gecombineerd met acetylsalicylzuur in een dosering tot 325 mg/dag (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Preventie hartkleptrombose

De veiligheid en werkzaamheid van nadroparine als tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met artificiële hartkleppen is niet vastgesteld. Therapeutisch falen is gerapporteerd bij zwangere vrouwen die een LMWH voor de preventie van kleptrombose kregen toegediend (zie rubriek 4.6).

Huidnecrose

Huidnecrose komt zeer zelden voor. Het wordt voorafgegaan door purpura of geïnfiltrerde of pijnlijke erythematuze vlekken, al dan niet met algemene verschijnselen. In zulke gevallen moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.

Latexallergie

Het beschermhulsje van de naald van de gevulde spuit kan droog natuurrubber bevatten. Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij personen die gevoelig zijn voor latex.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nadroparine moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die orale anticoagulantia, systemische (gluco-) corticosteroïden en dextran gebruiken. Bij patiënten die behandeld worden met nadroparine en bij wie gestart wordt met orale anticoagulantia (vitamine-K-antagonisten), moet de nadroparinebehandeling voortgezet worden totdat de International Normalisation Ratio (INR) is gestabiliseerd rondom de streefwaarde.

Het gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur (of andere salicylaten), NSAID's, en trombocytenaggregatieremmers wordt niet aanbevolen omdat deze middelen het risico op bloeding kunnen verhogen (zie rubriek 4.4).

In klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q-wave myocardinfarct was nadroparine gecombineerd met acetylsalicylzuur in een dosering tot 325 mg/dag (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Schildklieronderzoek kan worden beïnvloed. Het is mogelijk dat de hoeveelheid vrij thyroxine in het bloed toeneemt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierproeven hebben geen teratogeniciteit of foetotoxiciteit aangetoond. Echter, er bestaan slechts beperkte klinische gegevens over passage van nadroparine door de placenta bij zwangere vrouwen. Daarom wordt het gebruik van nadroparine tijdens de zwangerschap niet aangeraden, tenzij het therapeutisch voordeel zwaarder weegt dan de mogelijke risico's.

Er bestaan geen duidelijke gegevens over de dosering, werkzaamheid of veiligheid van het gebruik van nadroparine bij zwangere vrouwen met artificiële hartkleppen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Er is beperkte informatie beschikbaar over de uitscheiding van nadroparine in de moedermelk. Daarom wordt het gebruik van nadroparine tijdens de borstvoeding niet geadviseerd.

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 zijn geen gegevens over de effecten van nadroparine op de rijvaardigheid of de mogelijkheid om machines te bedienen bekend.

4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking van behandeling met nadroparine is een bloeding (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende classificatie wordt gehanteerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemorragische tekenen op diverse plaatsen (inclusief gevallen van spinale hematomen), vaker voorkomend bij patiënten met andere risicofactoren op bloedingen (zie rubriek 4.3)	zeer vaak
	trombocytopenie, (inclusief HIT) (zie rubriek 4.4), trombocytose	zelden
	reversibele eosinofilie na staken van de behandeling	zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties	zeer zelden

	(waaronder angio-oedeem en cutane reacties), anafylactoïde reactie	
Aandoeningen van het zenuwstelsel	hoofdpijn migraine	vaak zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	reversibele hyperkaliëmie gerelateerd aan heparine-geïnduceerde aldosteronsuppressie, in het bijzonder bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	verhoging van transaminasen, meestal van voorbijgaande aard	vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	priapisme	zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash, urticaria, erytheem, pruritus huidnecrose gewoonlijk op de plaats van de injectie (zie rubriek 4.4)	zelden zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	kleine hematomen op de plaats van de injectie* reactie op de plaats van de injectie calcinose op de plaats van de injectie**	zeer vaak vaak zelden

* In sommige gevallen ontstaan vaste noduli die niet gerelateerd zijn aan het inspuiten van een heparine. Gewoonlijk verdwijnen deze noduli weer na een paar dagen.

** Calcinose komt vaker voor bij patiënten met een afwijkende calciumfosfaathuishouding, met name bij patiënten met chronisch nierfalen.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hemorragie is het primaire klinische beeld bij subcutane of intraveneuze overdosering. Het trombocytenaantal en andere stollingsparameters moeten bepaald worden. Kleine bloedingen vereisen zelden een specifieke behandeling; verlaging of uitstel van de volgende dosis nadroparine is meestal voldoende.

Behandeling:

In ernstige gevallen van overdosering kan het gebruik van protaminesulfaat overwogen worden. Langzame intraveneuze toediening van protaminesulfaat neutraliseert in hoge mate het anti-coagulerende effect van nadroparine, maar enige anti Xa-activiteit zal blijven.

0,6 ml Protaminesulfaat neutraliseert ongeveer 950 IE anti Xa uit nadroparine. Voor de toediening van protaminesulfaat moet rekening gehouden worden met de tijd die voorbij is gegaan sinds de injectie van de heparine, en een aanpassing in de dosis kan noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen , ATC-code: B01AB06.

Werkingsmechanisme

Nadroparine is een antitrombotisch middel waarvan de werking, gemeten naar de anti Xa-activiteit, langer duurt dan bij gewone heparine. Na toediening verhoogt nadroparine het remmende effect op factor Xa met een geringer effect op stollingsparameters, zoals de trombinetijd en APTT, dan gewone heparine in de geadviseerde dosering.

Farmacodynamische effecten

Nadroparine, een LMWH, is een glycosaminoglycaan met een sterkere anti Xa activiteit (95-130 IE anti Xa/mg) en een zwakkere activiteit ten aanzien van factor IIa (minder dan 45 IE/mg) dan gewoon natrium- of calciumheparine. Het moleculair gewicht bedraagt \pm 4.500 Dalton. Nadroparine beïnvloedt factor Xa meer dan factor IIa. De anti-Xa/anti-IIa ratio ligt tussen 2,5 en 4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Na subcutane toediening wordt de maximale plasmaspiegel (C_{max}) na ongeveer 4-6 uur (T_{max}) bereikt.

De biologische beschikbaarheid is hoog, gemiddeld > 90%.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd na subcutane toediening is ongeveer 3,5 uur.

Echter, de anti Xa-activiteit is nog meetbaar gedurende minimaal 18 uur na injectie van 1.900 IE anti Xa.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

In een klinisch onderzoek naar de farmacokinetiek van nadroparine na intraveneuze toediening bij patiënten met verschillende mate van nierfunctiestoornis, werd een correlatie gevonden tussen nadroparineklaring en creatinineklaring. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 36-43 ml/min), zowel de gemiddelde AUC als de halfwaardetijd toegenomen met respectievelijk 52% en 39% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij deze patiënten was de gemiddelde plasmaklaring van nadroparine verminderd tot 63% van normaal. In de studie werd grote verschillen tussen individuen waargenomen. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-20 ml/min) waren zowel de gemiddelde AUC als de halfwaardetijd toegenomen met respectievelijk 95% en 112% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De plasmaklaring bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis was verminderd tot 50% van dat waargenomen bij patiënten met normale nierfunctie. Bij een zeer ernstige nierfunctiestoornis behandeld met hemodialyse (creatinineklaring 3-6 ml/min) waren zowel de gemiddelde AUC als de halfwaardetijd toegenomen met respectievelijk 62% en 65% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De plasmaklaring in hemodialyse patiënten met zeer ernstige nierfunctiestoornis was verminderd tot 67% van dat waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie (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, carcinogene potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

calciumhydroxide en/of verdund zoutzuur om de pH in te stellen (5 tot 7,5)
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer of koelkast bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10 voorgevulde geïnduceerde spuitjes van 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 of 1,0 ml. De geïnduceerde spuitjes zijn bedoeld om een gewichtsafhankelijke dosis toe te dienen.

De spuitjes zijn gemaakt van type I glas. De cilinder is voorzien van een naald en een chlorobutylelastomeren zuigerdopje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nadroparine oplossing voor injectie moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuring. Indien visuele afwijkingen worden gezien, het product niet gebruiken.

Bij doseringen met Fraxiparine 0,5, 0,7 en 0,9 dient voorafgaand aan de toediening het volume in de voorgevulde spuit te worden aangepast door eerst de overtollige vloeistof uit de spuit te verwijderen.

Instructies voor subcutane toediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

Na gebruik de veiligheidshuls over het spuitje in de richting van de naald schuiven totdat u “klik” hoort. De veiligheidshuls is nu vergrendeld en de naald is afgeschermd.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland

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

RVG 11876: Fraxiparine 2.850 IE/ 0,3 ml oplossing voor injectie
RVG 15963: Fraxiparine 3.800 IE/ 0,4 ml oplossing voor injectie
RVG 11877: Fraxiparine 5.700 IE/ 0,6 ml oplossing voor injectie
RVG 15965: Fraxiparine 7.600 IE/ 0,8ml oplossing voor injectie
RVG 11878: Fraxiparine 9.500 IE/ 1 ml oplossing voor injectie

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

RVG 11876, RVG 11877, RVG 11878:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 februari 1989

Datum van laatste verlenging: 27 februari 2014

RVG 15963, RVG 15965:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 1993

Datum van laatste verlenging: 10 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2 en 6.5: 22 maart 2018