

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Danaparoid natrium Aspen, 750 anti-Xa-eenheden/0,6 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Danaparoid natrium Aspen bevat danaparoid natrium, een heparinevrij mengsel van laag-molecuulgewicht gesulfateerde glycosaminoglycuronanen, bereid uit dierlijke mucosa. Het mengsel bestaat uit heparansulfaat, dermatansulfaat en een geringe hoeveelheid chondroitinesulfaten.

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 antitrombinebevattend buffersysteem.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén ampul (0,6 ml) bevat ook 0,9 mg natriumsulfiet en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,6 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere/kleurloze tot lichtgele waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van diepveneuze trombose (DVT) in situaties waar heparine niet gebruikt mag worden, waaronder patiënten met heparinegeïnduceerde trombocytopenie (HIT).

Behandeling van trombo-embolische aandoeningen bij patiënten die met spoed een parenteraal toegediend anticoagulans nodig hebben door het ontstaan of een voorgeschiedenis van HIT.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

Opgemerkt dient te worden dat de anti-Xa-eenheden (E) van danaparoid natrium een ander verband vertonen met de klinische effecten dan die van heparine en laag-molecuulgewicht heparines (I.E.).

Monitoring

Er bestaat een lineair verband tussen de gegeven dosering van danaparoid natrium en de plasma-anti-Xa-activiteit. Over het algemeen is monitoring van de plasma-anti-Xa-activiteit niet nodig, maar het wordt aanbevolen bij patiënten met klinisch significante *nierinsufficiëntie*, volwassenen met een ongewoon laag of hoog lichaamsgewicht (< 55 kg, > 90 kg lichaamsgewicht), kinderen en klinisch instabiele patiënten (zie rubriek 4.4). Indien de mate van ontstolling gemonitord wordt, moet een functionele anti-factor Xa-test gebaseerd op een specifiek chromogeen peptidesubstraat worden

gebruikt. Bij deze test dient danaparoid natrium als standaard gebruikt te worden voor het genereren van de referentiecurve.

Nierinsufficiëntie en patiënten > 90 kg

Bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie en/of patiënten met een lichaamsgewicht > 90 kg wordt monitoring van de plasma-anti-Xa-activiteit, een- of tweemaal per week tijdens routinematige subcutane of intraveneuze therapie, aanbevolen om te controleren op respectievelijk geneesmiddelaccumulatie of onderdosering (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen

Preventie van diepveneuze trombose (DVT) in situaties waar heparine niet gebruikt mag worden, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van HIT zonder huidige trombose (> 3 maanden voor de huidige opname)

- ≤ 90 kg: 750 E tweemaal daags, s.c.
- > 90 kg: 750 E driemaal daags of 1250 eenheden tweemaal daags, s.c.
- Max. 14 dagen (of langer indien geen alternatief)
- Bij patiënten met HIT in de voorgeschiedenis (> 3 maanden voor de huidige opname en/of negatieve functionele test serologie voor het heparinegeïnduceerde antibloedplaatjesantilichaam), zonder trombo-embolie, zijn de doseringsaanbevelingen hetzelfde als voor patiënten zonder HIT. Indien echter een verlaging van het aantal bloedplaatjes plaats heeft gevonden tijdens hernieuwde toediening van een heparine en/of een functionele test voor het HIT-antilichaam positief is (of indien bij een AIE een optische dichtheid > 2,000 wordt gevonden), dan dient de volledige therapeutische dosis van danaparoid natrium gebruikt te worden.

Behandeling van alle patiënten met acute HIT (met of zonder trombose)

- Starten met i.v. bolus van 2250 E (voor patiënten met een lichaamsgewicht < 55 kg 1500 E, met een lichaamsgewicht van > 90 kg 3.750 eenheden);
- Vervolgen met i.v. infusie van 400 E/uur gedurende 4 uur;
- dan 300 E/uur gedurende 4 uur;
- dan 150-200 E/uur gedurende 5-7 dagen (of langer zonder indien geen geschikt alternatief).

Wanneer dit intraveneuze doseringsschema niet meer nodig geacht wordt, kunnen patiënten worden overgeschakeld op orale anticoagulantia, of danaparoid natrium 750 E subcutaan, twee- of driemaal daags.

De beoogde plasma-anti-Xa-waarden zijn ≤ 1,0 E/ml 5-10 minuten na de bolus, en 0,5-0,8 E/ml tijdens het onderhoudsinfuus.

Overschakelen tussen danaparoid natrium en orale anticoagulantia

Overschakelen tussen danaparoid natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Overschakelen op orale anticoagulantia (VKA's) is mogelijk tijdens zowel subcutane als intraveneuze doseringsschema's. Het is raadzaam om met een dergelijke therapie alleen te starten wanneer er adequate antitrombotische controle is met danaparoid natrium en de bloedplaatjestelling zich herstelt of normaal is.

1. *Danaparoid natrium 750 E subcutaan twee- of driemaal daags*: orale anticoagulantia (VKA's) kunnen gestart worden voordat danaparoid natrium gestopt wordt om de *international normalized ratio* (INR) de tijd te geven te stabiliseren binnen de vereiste streefwaarden (dit duurt gewoonlijk 5 dagen).
2. *Danaparoid natrium 1250 E subcutaan twee- of driemaal daags*: wanneer met orale anticoagulantia (VKA's) gestart wordt, dient de dosis danaparoid natrium te worden verlaagd tot 750 E subcutaan twee- of driemaal daags en dient de procedure te worden gevolgd zoals vermeld onder (1).
3. *Danaparoid natrium intraveneus infuus*: orale anticoagulantia (VKA's) kunnen worden toegediend met het infuus (maximale snelheid 300 E/u), dat vervolgens gestopt kan worden

wanneer de INR binnen de vereiste streefwaarden is. Bij een groot bloedingsrisico dient men ofwel (a) het infuus te stoppen, te starten met danaparoid natrium 750 E subcutaan twee- of driemaal daags en vervolgens 24 uur later orale anticoagulantia (VKA's) te starten volgens (1), ofwel (b) het infuus te stoppen, geen danaparoid natrium meer toe te dienen en 12 uur later met orale anticoagulantia (VKA's) te starten.

Overschakelen tussen danaparoid natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC's)

Er is geen ervaring met overschakelen van danaparoid natrium op directe orale anticoagulantia (DOAC's).

Procedures bij patiënten met HIT

Met betrekking tot het gebruik van danaparoid natrium bij patiënten met HIT die bepaalde procedures ondergaan, zijn een aantal doseringsschema's beschikbaar, afhankelijk van de onderliggende ziekte en de daarmee gepaardgaande hemostatische stoornissen.

Vasculaire operaties of invasieve vasculaire procedures

Vasculaire operaties omvatten: perifere arteriële transplantatie, endarteriëctomie, aneurysmaherstel en trombectomie. Invasieve vasculaire procedures omvatten percutane transluminale coronaire angiografie (met en zonder plaatsing van een stent), plaatsing/verwijdering van een intra-aortale ballonpomp of filter in de vena cava, hartkatheterisatie/angiografie, plaatsing van een arterioveneuze shunt enz.

Voor vasculaire operaties die geen bypassmachine vereisten:

- voor de procedure/operatie: ≤ 90 kg: 2250 E i.v. bolus, > 90 kg: 3750 E i.v. bolus;
- na de operatie: Niet minder dan 6 uur postoperatief (bij adequate hemostase): 150-200 E/uur gedurende 5-7 dagen;
- daarna kunnen patiënten worden overgeschakeld op orale anticoagulantia of danaparoid 750 E s.c., twee- of driemaal per dag.

Indien gemonitord, zijn de plasma-anti-Xa-waarden 0,5-0,7 E/ml 5-10 minuten na de bolus en 0,5-0,8 E/ml tijdens het infuus.

Er is geen aanvullende intraveneuze bolus vereist indien angioplastiek wordt uitgevoerd in de 6 uur na de hartkatheterisatie waarvoor dit toedieningsregime reeds is ingesteld, of om een ballonpomp te verwijderen bij patiënten die reeds danaparoid natrium krijgen voor trombosebescherming terwijl de ballonpomp op z'n plaats is.

Cardiopulmonale procedures (zie rubriek 5.1):

- Tijdens de operatie:
 - 125 E/kg lichaamsgewicht i.v. bolus intra-operatief - post-thoracotomie;
 - Tegelijkertijd: 3 E/ml primingvloeistof naar het pompcircuit.
 - Tijdens bypass: Starten op het moment van aansluiting aan de bypassmachine en voortgezet tot 45 minuten voor de verwachte beëindiging van het bypassgebruik: 7 E/kg lichaamsgewicht/uur i.v. infusie.
 - Indien intra-operatief stolling optreedt: bolus van 1250 E i.v. (750 E bij lichaamsgewicht < 55 kg), indien later dan 1 uur voor het einde van bypass extra zorg om hemostase te bereiken.
- Postoperatief onderhoud
 - 1250 E tweemaal daags of 750 E driemaal daags, s.c. of i.v. infusie 150-200 E/uur starten zodra adequate hemostase is bereikt (= 6-12 uur postoperatief), voortzetten zo lang als noodzakelijk is.

Omdat danaparoid natrium niet geneutraliseerd kan worden door protamine of andere gebruikelijke antagonisten, kan een postoperatieve bloeding, wanneer deze optreedt, niet snel worden omgekeerd en kan die ernstig zijn. Dit is anders dan bij alle andere typen operaties en medische patiënten (d.w.z. patiënten die een andere operatie of een invasieve vasculaire procedure ondergaan) bij wie overmatige (postoperatieve) bloedingen niet vaak voorkomen.

Daarom wordt het gebruik ervan voornamelijk aanbevolen voor postoperatieve profylaxe en dient het medicijn uitsluitend gebruikt te worden voor chirurgische procedure bij patiënten voor wie geen ander geschikt antitromboticum beschikbaar is en de operatie niet uitgesteld kan worden tot het HIT-

antilichaam uit de bloedsomloop is verdwenen (wanneer heparine opnieuw gebruikt kan worden, louter voor de operatie) (zie rubriek 4.4).

Intra-operatieve monitoring van plasma-anti-Xa-waarden is doorgaans niet nodig bij de behandeling van de patiënt. Indien nodig, moet voor monitoring van de plasma-anti-Xa-waarde een bloedafname plaatsvinden voor toediening van danaparoid natrium, 10 minuten na de post-thoractomie bolus, 10 minuten na de aansluiting aan de bypass, tweemaal tijdens de operatie en eenmaal in de verkoeverkamer.

Deze zullen op zijn minst helpen om op het moment zelf een verband te leggen tussen intra- en postoperatieve bloedingsfrequentie en de mate van anti-Xa-activiteit. Met gebruikmaking van een geschikte test en een correcte referentiecurve voor danaparoid natrium behoort de plasma-anti-Xa-activiteit idealiter op zijn hoogst tussen 1,5 en 2,0 E/ml te liggen en tijdens de operatie niet noemenswaardig tot onder 0,8 E/ml te zakken. De inter-patiënt respons op dezelfde dosering was echter wisselend, waarbij een piek voor anti-Xa-activiteit tussen 0,5 en 2,5 E/ml werd vastgesteld, wat mogelijk te wijten is aan verschillende testmethoden of aan de individuele gevoeligheid van patiënten, of aan beide. Desalniettemin vormen de intra-patiënt responsen, met de waarde voor toediening van danaparoid natrium als uitgangswaarden, betrouwbare richtlijnen voor de waargenomen veranderingen.

Danaparoid natrium is met succes gebruikt bij een klein aantal coronaire arteriële bypass transplantaties zonder pomp, maar het optimale doseringsregime is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Dosering bij kinderen (t/m 17 jaar)

De doseringsschema's zijn opgesteld aan de hand van de ervaring tot dusver. Echter, kinderen van dezelfde leeftijd en hetzelfde gewicht kunnen verschillend reageren op de gegeven dosis. Daarom moet de dosis bepaald worden op basis van de plasma-anti-Xa respons en de balans tussen beoogde effectiviteit en het risico op bloedingen (tabel 1).

Tabel 1 Pediatrische doseringsschema's

Klinische situatie	Leeftijdscategorie	Dosering	Plasma-anti-Xa-activiteit
Tromboseprofy-laxe	≤ 2 jaar	8-144 E/kg/dag, s.c.	0,1-0,4 E/ml
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	20-25 E/kg/dag, s.c.	0,1-0,4 E/ml
Hepatische Venooclusieve ziekte	≤ 2 jaar	Geen gegevens	Onvoldoende gegevens Geen gegevens
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	30 E/kg, tweemaal daags	Onvoldoende gegevens
Thrombosebehandeling	≤ 2 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	30 E/kg + 29-130 eenheden/kg/dag, bolus i.v.	0,4-0,7 E/ml na i.v. bolus 0,4-0,8 E/ml bij <i>steady state</i>
Hartkatheterisatie	≤ 2 jaar	48-120 E/kg, bolus i.v.	0,5-0,7 E/ml na bolus
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
Hemodialyse	≤ 2 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	27-86 E/kg, bolus i.v.	0,5-0,8 E/ml intra-dialyse
Continue ambulante peritoneale dialyse	≤ 2 jaar	5-43 E/kg	Onvoldoende gegevens
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	Geen gegevens	Onvoldoende gegevens

Hartchirurgie	≤ 2 jaar	350 E/kg/operatie	0,8-2,0 E/ml intra-operatief
	2-7 jaar	Geen gegevens	Geen gegevens
	7-17 jaar	> 150-311 E/kg/operatie	0,8-2,0 E/ml intra-operatief

Er is geen ervaring met toediening van danaparoid natrium bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 7 jaar.

Ouderen

Bij ouderen is de klaring van de anti-factor Xa-activiteit, in afwezigheid van matige tot ernstige verstoorde nierinsufficiëntie, niet significant verminderd en wordt de gebruikelijke dosering wordt aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

Vanwege het risico op geneesmiddelaccumulatie wordt aanbevolen om bij patiënten met een klinisch significante nierinsufficiëntie de plasma-anti-Xa-activiteit frequent te monitoren (een- of tweemaal per week) (zie rubriek 4.4). Bij deze populatie kan de dosis worden aangepast op basis van de anti-Xa-waarde.

Obese patiënten

Om een verhoogd risico op bloedingen of onderdosering te voorkomen, wordt aanbevolen om bij volwassenen met een > 90 kg lichaamsgewicht, de plasma-anti-Xa-activiteit frequent te monitoren (een- of tweemaal per week) (zie rubriek 4.4). Bij deze populatie kan de dosis worden aangepast op basis van de anti-Xa-waarde.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit een anticoagulans toe te dienen als onderdeel van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt een nauwgezette neurologische monitoring aanbevolen vanwege het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.3 en 4.4.). Overweeg met het gebruik van danaparoid natrium te wachten tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of na verwijdering van de katheter. Het uitstel moet worden gebaseerd op een beoordeling van de voordelen en de risico's, rekening houdend met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen binnen het kader van de procedure en de risicofactoren voor de patiënt.

Wijze van toediening

Subcutane of intraveneuze injectie of intraveneuze infusie (zie tabel 2 hieronder). Danaparoid natrium mag niet intramusculair worden toegediend.

Aanbevolen verdunning

Voeg 3 ampullen (2250 E) danaparoid natrium toe aan 250 ml infusievloeistof (fysiologische zoutoplossing, dextrose-fysiologische zoutoplossing, dextrose enz.) om 9 E/ml te verkrijgen.

Tabel 2 Wijze van toediening

Gewenste dosering voor infusie	Infusiesnelheid
400 E/uur	44 ml/uur
300 E/uur	33 ml/uur
200 E/uur	22 ml/uur

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- hemorragisch cerebrovasculair accident in de afgelopen drie maanden;
- ernstige, ongecontroleerde hypertensie;
- actief gastroduodenaal ulcus, behalve wanneer dit de reden voor de operatie is;

- diabetische retinopathie;
- spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer danaparoid natrium gebruikt is bij de behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

De volgende contra-indicaties zijn niet van toepassing als de patiënt HIT heeft en er geen alternatieve antitrombotische behandeling beschikbaar is:

- ernstige hemorragische diathese, zoals hemofilie en idiopathische trombocytopenische purpura;
- ernstige nier- en leverinsufficiëntie;
- acute bacteriële endocarditis;
- recente (< 1 week) of actieve bloeding (bv. intracranieel, gastro-intestinaal, intraoculair, pulmonaal);
- schade aan het centraal zenuwstelsel of de hersenen, spinale of oogheelkundige operaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie van serologische kruisreactiviteit van danaparoid natrium met het heparinegeïnduceerd antilichaam voor het begin van de therapie, bedraagt ongeveer 5%. Een van de hoofdoorzaken van kruisreactiviteit van danaparoid voor de behandeling lijkt echter het gevolg te zijn van residueel heparine in de circulatie als gevolg van eerdere toediening van heparine. De incidentie van klinische kruisreactiviteit tijdens de behandeling met danaparoid natrium is ongeveer 3% en bij veel van deze patiënten was de serologische kruisreactiviteitstest voor de behandeling negatief. Hoewel het risico op antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie en trombose tijdens de behandeling met danaparoid natrium (d.w.z. klinische kruisreactiviteit) zeer klein is, wordt het aangeraden het aantal bloedplaatjes dagelijks te controleren tijdens de eerste week van de behandeling, om de dag tijdens de tweede en derde week, en daarna wekelijks tot maandelijks. Als een kruisreactiviteitstest positief is voor het begin van de behandeling met danaparoid natrium, maar toch wordt besloten om danaparoid natrium te gebruiken, moet het aantal bloedplaatjes dagelijks gecontroleerd worden totdat de behandeling met danaparoid natrium gestopt wordt. Als antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie optreedt, moet het gebruik van danaparoid natrium worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Verhoogd risico op hemorragie

Danaparoid natrium dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een matig verminderde nier- en/of leverfunctie met verminderde hemostase, ulcera van het maag-darmkanaal of andere ziekten die kunnen leiden tot een verhoogd gevaar op hemorragie in een vitaal orgaan of gebied.

Aangezien postoperatief hevige bloedingen kunnen optreden bij HIT-patiënten die een cardiopulmonale bypassprocedure ondergaan, wordt danaparoid natrium niet aanbevolen tijdens de procedure, tenzij geen andere antitrombotische behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.2).

Acute overgevoeligheidsreacties

Danaparoid natrium bevat natriumsulfiet. Sulfiet kan bij astmapatiënten die hier overgevoelig voor zijn bronchospasme en/of anafylactische shock veroorzaken.

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

Danaparoid natrium dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die behandeld worden met orale anticoagulantia of geneesmiddelen die interfereren met de bloedplaatjesfunctie (zoals bloedplaatjesremmers, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen) (zie rubriek 4.5).

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie mag niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van danaparoid natrium aan therapeutische doseringen (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld waarbij het gelijktijdig gebruik van heparines en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctie procedures heeft geresulteerd in langdurige of blijvende verlamming. Deze voorvallen zijn niet gemeld met doseringsregimes van danaparoid natrium 750 E tweemaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is hoger bij het gebruik van postoperatieve

epidurale verblijfskatheters, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale punctie, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale operatie of van spinale vervorming

Om het potentiële risico op bloeding geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van danaparoid natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verminderen, moet rekening worden gehouden met het farmacokinetische profiel van danaparoid natrium (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of een lumbaalpunctie kan het best worden uitgevoerd wanneer het anticoagulerende effect van danaparoid natrium laag is; het exacte moment waarop per patiënt een voldoende laag anticoagulerend effect wordt bereikt is echter niet bekend. Voor patiënten met een creatinineklaring [15-30 ml/minuut] zijn aanvullende overwegingen noodzakelijk, omdat de eliminatie van danaparoid natrium langer duurt.

Indien een arts besluit om anticoagulatie toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie of een lumbaalpunctie, dient uiterste waakzaamheid te worden betracht en moet frequent worden gemonitord om tekenen en symptomen van neurologische beschadiging te detecteren, zoals rugpijn, sensorische en motorische defecten (doof gevoel in en zwakheid van de onderste ledematen) en darm- of blaasdisfunctie. Verpleegkundigen dienen getraind te worden in het detecteren van deze dergelijke tekenen en symptomen. Patiënten dienen erop gewezen te worden dat ze onmiddellijk een verpleegkundige of een arts moeten informeren als ze een van deze tekenen of symptomen krijgen. Als tekenen of symptomen van een spinaal hematoom worden vermoed, dient snel diagnose en behandeling gestart te worden, waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, ook al zijn neurologische sequelae niet te voorkomen of reversibel.

Monitoring:

Patiënten met een lichaamsgewicht van > 90 kg

Om een verhoogd risico op bloeding te voorkomen, wordt aanbevolen om bij volwassenen met een lichaamsgewicht van > 90 kg de plasma-anti-Xa-activiteit frequent te monitoren (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Vanwege het risico op geneesmiddelaccumulatie wordt aanbevolen om bij patiënten met een klinisch significante nierinsufficiëntie de plasma-anti-Xa-activiteit frequent te monitoren (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Frequente monitoring van de plasma-anti-Xa-activiteit wordt aanbevolen bij pediatrische patiënten, omdat de dosering wordt bepaald door de respons van plasma-anti-Xa en de verhouding tussen de gewenste werkzaamheid en het risico op een bloeding (zie rubriek 4.2).

Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat natriumsulfiet, dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

Danaparoid natrium kan gebruikt worden samen met vitamine K-antagonisten (VKA's), geneesmiddelen die interfereren met de plaatjesfunctie (zoals aspirine en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen), trombolytica of potentieel ulcerogene geneesmiddelen (zoals corticosteroiden), maar voorzichtigheid blijft geboden.

Monitoring van anticoagulantia

Monitoring van de antistollingsactiviteit van orale anticoagulantia op basis van de protrombinetijd en de Trombo-test is onbetrouwbaar binnen 5 uur na toediening van danaparoid natrium.

Schildklierfunctietesten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van danaparoid natrium op schildklierfunctietesten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van danaparoid natrium tijdens de zwangerschap. Gevallen die gemeld zijn, wijzen niet op schadelijke effecten.

In het beperkte aantal uit de navelstreng genomen bloedmonsters die na de bevalling werden gecontroleerd, werd er geen bewijs gevonden van anti-Xa-activiteit als gevolg van danaparoid natrium.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Danaparoid natrium wordt niet aanbevolen voor algemeen gebruik tijdens de zwangerschap, maar mag worden gebruikt indien, om medische redenen, alternatieve antitrombotische behandeling niet acceptabel is (bijv. patiënten met HIT of vertraagde heparinegeïnduceerde gevoeligheidsreacties van de huid).

Borstvoeding

Moedermelkmonsters getest op anti-Xa-activiteit vertoonden geen of verwaarloosbare hoeveelheden anti-Xa-activiteit (die gehydrolyseerd worden in de maag van de zuigeling en als onschadelijk worden beschouwd).

Hoewel de gegevens beperkt zijn, kan danaparoid natrium worden gebruikt bij borstvoeding, indien alternatieve antitrombotische behandeling om medische redenen niet acceptabel is (bijvoorbeeld bij HIT-patiënten).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van danaparoid natrium op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Er zijn geen effecten bekend van danaparoid natrium die invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Danaparoid natrium verhoogt potentieel het risico op bloedingen.

De volgende conventie is gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen met betrekking tot frequentie:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$

Zelden $\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$

Zeer zelden $< 1/10\ 000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De vermelde bijwerkingen zijn verzameld uit klinische onderzoeken en postmarketinggegevens.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	trombocytopenie*, heparinegeïnduceerde trombocytopenie		immuun-trombocytopenische purpura

Immuunsysteem-aandoeningen		overgevoeligheid, geneesmiddelen-overgevoeligheid	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	huiduitslag	purpura, maculo-papulaire rash, erythemateuze rash, pruritus, urticaria	Gegeneraliseerde rash, maculovesiculaire rash, rash op injectieplaats of op infuusplaats, vlekkerige rash
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Injectieplaatsreactie	Injectieplaats: - hemorragie - ongemak - overgevoeligheid - irritatie - koudheid - pruritus injectie- of infuusplaats: - erytheem - pijn - zwelling - warmte op infuusplaats - blauwe plek - reactie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	postprocedurebloeding	hematoom na verrichting, bloeding tijdens verrichting	bloeding op de plaats van een snee, anastomosebloeding

* Antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie, zoals veroorzaakt kan worden door (laag molecuulgewicht) heparines, is tijdens het gebruik van danaparoid natrium waargenomen, echter alleen bij patiënten die reeds gesensibiliseerd waren voor heparine of voor laag molecuulgewicht heparine (zie rubriek 4.4).

Alle hierboven vermelde termen in deze rubriek en synoniemen daarvan (met dezelfde of mindere mate van ernst), gecodeerd volgens het MedDRA-woordenboek, worden beschouwd als ‘bekende’ bijwerkingen.

Hemorragieën worden vermeld als bijwerkingen van danaparoid natrium. Dit betekent bovendien dat symptomen of tekenen die duidelijk rechtstreeks verband houden met een hemorragie (bijvoorbeeld anemie, afgenomen Hb, rodebloedcellen, hematocriet, flauwteaanval, vermoeidheid, tamponnade), als bijwerkingen worden vermeld.

Zeer zelden zijn gevallen van epidurale en spinale hematomen gerapporteerd in verband met profylactisch gebruik van heparine of laag molecuulgewicht heparine als onderdeel van epidurale of spinale anesthesie en spinale punctie.

Deze hematomen hebben een verschillende mate van neurologische beperkingen veroorzaakt, inclusief verlengde of permanente paralyse (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van danaparoid natrium bij kinderen. Echter, het veiligheidsprofiel van danaparoid natrium bij pediatrische patiënten bleek niet te verschillen van dat bij volwassenen.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij een ernstige bloeding, die niet veroorzaakt is door een fout tijdens de operatie, moet de toediening van danaparoid natrium 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 danaparoid natrium gedeeltelijk neutraliseert, is de relevantie hiervan om de bloeding te stoppen niet duidelijk en kan het daarom niet worden aanbevolen. De effecten van danaparoid natrium op anti-Xa-activiteit kunnen niet geneutraliseerd worden met enig op dit moment bekend middel.

Pediatrische patiënten

De aangewezen maatregelen zoals beschreven voor volwassenen dienen in acht genomen te worden in het geval van overdosering bij pediatrische patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, heparinegroep; ATC-code B01A B09

Werkingsmechanisme

Zowel in diersystemen als in studies bij de mens is aangetoond dat danaparoid natrium een effectief antitromboticum is. Bij therapeutische doses heeft danaparoid natrium geen of slechts een gering effect op de hemostatische plugvorming, de bloedplaatjesfunctie en -aggregatie, en bij de aanbevolen doses geen significant effect op de bloedingstijd. Een enkele keer is, na een hoge intraveneuze of subcutane dosis, een verlengde bloedingstijd waargenomen. De antistollingsactiviteit van danaparoid natrium in stollingstesten zoals de protrombinetijd, de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, de kaoline-cefaline-stollingstijd en de trombinetijd is klein en wordt gekarakteriseerd door een zeer vlakke dosis-responscurve tot relatief hoge doseringen.

De uiteindelijke stap in de bloedstolling, de omzetting van fibrinogeen in fibrine, is met name afhankelijk van de trombinevorming waartoe factor Xa en trombine in belangrijke mate bijdragen. Het antistollingsprofiel 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 wordt gemedieerd door antitrombine en wordt niet geïnactiveerd door endogene heparineneutraliserende factoren. De geringe antitrombotische activiteit wordt gemedieerd door heparinecofactor II en antitrombine. In diersystemen is aangetoond dat de heparansulfaatfractie met lage affiniteit voor antitrombine, die geen significante effecten heeft op de stollingsfactoren Xa en Iia *in vitro*, een aanzienlijke bijdrage levert aan de antitrombotische activiteit, wat slechts gedeeltelijk verklaard wordt door een remmend effect op de trombinegemedieerde activatie van stollingsfactor IX.

Danaparoid natrium heeft een geringe serologische kruisreactiviteit (ongeveer 5%) met het heparinegeïnduceerde antilichaam, wat verklaard kan worden door het ontbreken van heparine in danaparoid natrium en de geringe mate van sulfatering en negatieve lading (zie rubriek 4.4).

Danaparoid natrium blijkt ook te interfereren met de interactie tussen het heparinegeïnduceerde antibloedplaatjesantilichaam en zijn doel, en zou dus de activiteit van de bloedplaatjes kunnen verminderen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De volgende paragrafen geven een samenvatting van de gerapporteerde klinische ervaring met het gebruik van Danaparoid natrium Aspen bij patiënten met HIT (of andere vormen van heparine-intolerantie) in specifieke klinische situaties. De gegevens zijn gebaseerd op de klinische uitkomsten van patiënten die zijn behandeld met Danaparoid natrium Aspen in klinische onderzoeken, een compassionate use programme, literatuurgegevens en gegevens van spontane rapportage van niet-gevraagde ernstige bijwerkingen.

- *Nierfalen die een extracorporale behandeling noodzakelijk maakt*

** Intermitterende renale hemodialyse:*

De klinische ervaring met Danaparoid natrium Aspen bij intermitterende hemodialyse is gebaseerd op 232 casussen. Patiënten kregen over het algemeen een intraveneuze bolus van 3750 eenheden net voor elke van twee hemodialyses. Om accumulatie van de anticoagulerende activiteit te vermijden, werd de dosis aangepast op basis van de plasma-anti-Xa-waarden, bepaald voorafgaand aan de dialyse. Tijdens de dialyse werd de plasma-anti-Xa-waarde tussen 0,5 en 0,8 anti-Xa-eenheden/ml gehouden. Na 3-5 dialyses blijven de pre-dialyse doses gewoonlijk constant.

** Continue nierfunctievervangende behandeling (hemofiltratie, hemodialyse):*

De klinische ervaring met Danaparoid natrium Aspen bij een continue nierfunctievervangende behandeling is gebaseerd op 106 casussen. Een continu doseringsschema zoals beschreven voor de behandeling van trombose, werd gebruikt (zie rubriek 4.2 “Behandeling van trombo-embolische stoornissen”). Als de levensduur van het hemofilter sterk verkort werd door stolling tijdens de voorafgaande behandeling met heparine, moest in de eerste uren van de onderhoudsinfusie de snelheid verhoogd worden (tot maximaal 600 E/u gedurende vier uur).

- *Doses voor doorspoelen (flushes):*

Op basis van de 14 casussen waarbij Danaparoid natrium Aspen gebruikt werd om de intravasculaire lijnen/toegangspoorten door te spoelen, werd 5-10 ml van een oplossing van een ampul (= 750 E) Danaparoid natrium Aspen verdund in 50 ml fysiologische zoutoplossing, gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische studies zijn primair gebaseerd op de kinetiek van de relevante anticoagulerende activiteiten van danaparoid natrium, omdat er geen specifieke chemische testmethodes beschikbaar zijn.

In diermodellen waren het tijdsverloop van de trombinegeneratieremmende activiteit en antitrombotische activiteiten van danaparoid natrium sterk aan elkaar gerelateerd, maar het meest eenvoudig te meten is het effect op de plasma-anti-Xa-activiteit, vandaar het gebruik ervan voor monitoringdoeleinden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van danaparoid natrium, zoals geschat aan de hand van het effect ervan op plasma-anti-Xa-activiteit, na subcutane toediening, benadert de 100%. Bij de mens worden piekwaarden voor plasma-anti-Xa-activiteit binnen ongeveer 4-5 uur bereikt.

Steady state-waarden van plasma-anti-Xa-activiteit worden gewoonlijk binnen 4-5 dagen na toediening bereikt. Gemeten aan trombinegeneratieremmende activiteit worden *steady state*-waarden eerder bereikt, namelijk binnen 1-2 dagen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijden van plasma-anti-Xa en trombinegeneratieremmende activiteit zijn respectievelijk ongeveer 25 uur en 7 uur na zowel subcutane als intraveneuze toediening, onafhankelijk van de dosering, leeftijd en geslacht.

Danaparoid natrium wordt voornamelijk geëlimineerd door renale uitscheiding en de gegevens uit experimentele dieronderzoeken wijzen erop dat de lever geen rol speelt in het metabolisme.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is de eliminatiehalfwaardetijd van de plasma-anti-factor Xa-activiteit verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierenproeven is geen teratogeen effect van danaparoid natrium aangetoond. Passage door de placenta van de actieve stof was verwaarloosbaar laag in de cavia.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- natriumsulfiet
- natriumchloride
- water voor injectie
- zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van danaparoid natrium, verdund in gebruikelijke infuusvloeistoffen, is aangetoond tot 48 uur bij 15 tot 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn bewaartijd en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met tien 1-ml glazen ampullen, met 750 anti-factor Xa-eenheden (0,6 ml) danaparoid natrium per ampul (1250 anti-factor Xa-eenheden/ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Danaparoid natrium is verenigbaar met, en kan daarom toegevoegd worden aan, infusies met fysiologische zoutoplossing (0,9%), dextrose (5%), dextrose-fysiologische zoutoplossing, Ringer en Ringer-lactaat.

Wanneer het product zichtbaar is veranderd of wanneer de verpakking is beschadigd, wordt geadviseerd het product weg te gooien.

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

RVG 120957

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST