

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Orgaran 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-Xa-eenheden danaparoid natrium overeenkomend met 1250 anti-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 beter niet gebruikt kan 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 effectiviteit dan die van heparine en laag-molecuulgewicht heparines (IE).

##### 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 wordt deze monitoring wel aangeraden bij patiënten met klinisch significante nierinsufficiëntie, volwassenen met een ongewoon laag of hoog lichaamsgewicht (< 55 kg; > 90 kg lichaamsgewicht), kinderen en klinisch instabiele patiënten. Indien de mate van ontstolling bepaald wordt, moet een functionele anti-Xa-test gebaseerd op een specifiek chromogeen peptidesubstraat worden gebruikt. Bij deze test dient danaparoid natrium als standaard gebruikt te worden.

#### *Verminderde nierfunctie 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.

### Dosering

#### Volwassenen

##### Dosering voor de therapeutische indicatie 'DVT-profylaxe'

- DVT-profylaxe in situaties waar heparine beter niet gebruikt kan worden

In het algemeen moet Orgaran subcutaan worden toegediend in een dosering van 750 anti-Xa-eenheden, tweemaal daags, gedurende ten hoogste 14 dagen, tenzij langer vereist bij patiënten voor wie geen redelijk antitrombotisch alternatief voorhanden is.

*Preventie van diepveneuze trombose (DVT) in situaties waar heparine niet gebruikt dient te 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 E 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 EIA een optische dichtheid > 2.000 wordt gevonden), dan dient de volledige therapeutische dosering van danaparoid natrium gebruikt te worden.

#### *Behandeling van HIT*

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

- Starten met i.v. bolus van 2250 E (voor patiënten met lichaamsgewicht < 55 kg 1500 E, bij een lichaamsgewicht > 90 kg 3750 E).
- Vervolgen met i.v. infusie van 400 E/uur gedurende 4 uur;
- dan 300 E/uur gedurende 4 uur;
- en vervolgens 150–200 E/uur gedurende 5–7 dagen (of langer indien geen geschikt alternatief).

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

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

#### Omzetten van danaparoid natrium naar orale anticoagulantia

##### *Omzetten van danaparoid natrium naar vitamine K-antagonisten (VKA's)*

Omzetten naar orale anticoagulantia, d.w.z. vitamine K-antagonisten (VKA's), kan tijdens zowel subcutane als intraveneuze toediening. Het is echter van belang hiermee te wachten tot er een adequate antitrombotische controle is bereikt met Orgaran en het aantal bloedplaatjes aan het herstellen is of normaal is.

1. *Danaparoid natrium 750 E, subcutaan twee- of driemaal daags*: orale anticoagulantia (VKA's) kunnen gestart worden vóór de behandeling met danaparoid natrium gestopt wordt om de 'international normalised 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 teruggebracht te worden tot 750 E, subcutaan twee- of driemaal daags en de procedure onder (1) te worden gevolgd.
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 Orgaran 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 orale anticoagulantia (VKA's) te starten.

##### *Omzetten van danaparoid natrium naar directe orale anticoagulantia (DOAC's)*

Er is geen ervaring met omzetting van danaparoid natrium naar 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, is een aantal doseringsschema's beschikbaar, afhankelijk van de onderliggende ziekte en de daarmee gepaardgaande hemostatische defecten.

##### *Vasculaire operaties en invasieve vasculaire procedures*

Vasculaire operaties omvatten plaatsing van een perifere arteriële graft, endarterectomie, aneurismaherstel en trombectomie. Invasieve vasculaire procedures omvatten percutane transluminale coronaire angiografie (met en zonder stent), plaatsing/verwijdering van een aortaballonpomp of venacavafilter, hartkatheterisatie/angiografie, plaatsing van een arterioveneuze shunt, enz.

Bij vasculaire operaties waarbij geen bypassmachine nodig was:

- Vóór de procedure/operatie:  $\leq 90$  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 omgezet naar orale anticoagulantia of danaparoid natrium 750 E s.c., twee- of driemaal per dag.

Indien gemonitord, zijn de beoogde plasma-anti-Xa-spiegels 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*

- 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 bypass en voortgezet tot 45 minuten vóór de verwachte beëindiging van het bypassgebruik: 7 E/kg lichaamsgewicht/uur i.v. infusie.
  - Indien intra-operatieve stolling optreedt: bolus van 1250 E i.v. (750 E bij lichaamsgewicht < 55 kg); indien later dan 1 uur vóór 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 bestreden worden en mogelijk ernstig zijn. Dit is anders dan bij alle andere typen operaties en medische patiënten (d.w.z. patiënten die een andere operatie of 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 middel uitsluitend gebruikt te worden voor chirurgische ingrepen bij patiënten voor wie geen andere geschikte stollingsremmer beschikbaar is en de operatie niet uitgesteld kan worden tot het HIT-antilichaam uit de circulatie is verdwenen (wanneer heparine opnieuw gebruikt kan worden, louter voor de operatie) (zie rubriek 4.4).

Intra-operatieve monitoring van plasma-anti-Xa-spiegels is doorgaans niet nodig bij de behandeling van de patiënt. Indien nodig, moeten vervolgens de volgende monsters worden genomen om de plasma-anti-Xa-spiegels te controleren: een monster voorafgaand aan danaparoid natrium, een monster 10 minuten na de bolus post-thoracotomie, 10 minuten na de aansluiting aan de bypass, twee monsters tijdens de operatie en één monster in de verkoeverkamer.

Deze monsters zullen in elk geval helpen een verband te leggen tussen de intra- en postoperatieve bloedingsfrequenties en de mate van anti-Xa-activiteit op dat moment. 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 respons van verschillende patiënten (de 'inter-patient response') op dezelfde doseringen is echter wisselend, met geregistreerde pieken in anti-Xa activiteit tussen 0,5 en 2,5 E/ml, wat mogelijk te wijten is aan verschillende testmethoden of aan de individuele gevoeligheid van patiënten, of aan beide. Desalniettemin is de respons van de individuele patiënt (de 'intra-patient response'), met de concentratie vóór de toediening van danaparoid natrium als uitgangswaarde, een betrouwbaar richtpunt voor de waargenomen veranderingen. Danaparoid natrium is met succes gebruikt bij een gering aantal coronaire bypassoperaties 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 geleide van de plasma-anti-Xa-spiegels en de balans tussen beoogde effectiviteit en het risico op bloedingen (tabel 1).

**Tabel 1 Doseringsschema's bij kinderen**

<b>Klinische situatie</b>	<b>Leeftijds-categorie</b>	<b>Dosering</b>	<b>Plasma-anti-Xa-activiteit</b>
Tromboseprofylaxe	≤ 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 veno-occlusieve ziekte	≤ 2 jaar	geen gegevens	onvoldoende gegevens
	2–7 jaar	geen gegevens	geen gegevens
	7–17 jaar	30 E/kg, tweemaal daags,	onvoldoende gegevens
Trombosebehandeling	≤ 2 jaar	geen gegevens	geen gegevens
	2–7 jaar	geen gegevens	geen gegevens
	7–17 jaar	30 E/kg + 29–130 E/kg/dag, bolus i.v.	0,4–0,7 E/ml na i.v. bolus 0,4–0,8 E/ml bij steady-state
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-Xa-activiteit, in afwezigheid van matig tot ernstig verstoorde nierfunctie, niet significant verminderd en wordt de gebruikelijke dosering aanbevolen.

### Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit een anticoagulans toe te dienen bij epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan wordt nauwgezette neurologische monitoring aanbevolen vanwege het risico van neuraxiale hematomen (zie rubrieken 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 de verwijdering van de katheter. Het tijdsinterval moet worden gebaseerd op een beoordeling van de voordelen en de risico's, waarbij het risico van trombose en het risico van bloeding bij de procedure en de risicofactoren van de patiënt moeten worden meegewogen.

#### 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 (fysiologisch zout, dextrose-fysiologisch zout, dextrose, enz.) om 9 E/ml te verkrijgen.

**Tabel 2 Wijze van toediening**

Gewenste infusiesnelheid	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(fen) 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 loco-regionale 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 mogelijk is:

- ernstige hemorragische diathese, zoals hemofilie en idiopathische trombocytopenische purpura;
- ernstige nier- en leverinsufficiëntie;
- acute bacteriële endocarditis;
- recente (< 1 week) of actieve bloeding (bv. intracraniaal, gastrointestinaal, intraoculair, pulmonaal);
- beschadiging aan het centraal zenuwstelsel of de hersenen, operaties aan ruggenmerg en ogen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Kruisreactiviteit van danaparoid natrium

De incidentie van een serologische kruisreactie van danaparoid natrium met het heparine-geïnduceerde antilichaam vóór het begin van de therapie bedraagt ongeveer 5% van de

gevallen; één van de hoofdoorzaken van de kruisreactiviteit van danaparoid natrium vóór behandeling lijkt echter te worden gevormd door achtergebleven heparine in de circulatie als gevolg van een eerdere toediening van heparine. De incidentie van klinische tekenen van een kruisreactie tijdens de behandeling met danaparoid natrium is ongeveer 3% en bij veel van deze patiënten was de serologische kruisreactietest voor de behandeling negatief. Hoewel het risico op antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie en trombose tijdens de behandeling met danaparoid natrium (klinische kruisreactie) zeer klein is, verdient het de aanbeveling 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 kruisreactietest positief is voor het begin van de behandeling maar toch wordt besloten om danaparoid natrium te gebruiken, moet het aantal bloedplaatjes dagelijks gecontroleerd worden totdat de behandeling met danaparoid natrium gestopt wordt. Wanneer antilichaamgeïnduceerde trombocytopenie optreedt, dient men de behandeling te stoppen en een alternatieve behandeling te overwegen.

#### Verhoogd risico van hemorrhagie

Danaparoid natrium dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een matig verminderde nier- en/of leverfunctie met een verminderde bloedstolling, ulcera van het maag-darmkanaal of andere ziekten die kunnen leiden tot een verhoogd gevaar voor bloedingen 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 ander antitrombotisch middel beschikbaar is (zie rubriek 4.2).

#### Acute overgevoelighedsreacties

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 middelen) (zie ook 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 in 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 punctieprocedures 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 gebruik van postoperatieve epidurale verblijfskatheters, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale punctie, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van een operatie aan de wervelkolom of misvorming van de wervelkolom. Houd rekening met het farmacokinetisch profiel van danaparoid natrium (zie rubriek 5.2) om het mogelijk risico van bloeding in verband met het gelijktijdig gebruik van danaparoid natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of

spinale punctie te verminderen. De plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of een lumbaalpunctie kan het best worden uitgevoerd wanneer het antistollingseffect van danaparoid natrium laag is; het exacte moment waarop per patiënt een voldoende laag antistollingseffect wordt bereikt, is echter niet bekend. Voor patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn aanvullende overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van danaparoid natrium langer duurt.

Indien een arts besluit een anticoagulans toe te dienen bij epidurale of spinale anesthesie of een lumbaalpunctie, dan dient uiterste waakzaamheid te worden betracht en moeten regelmatig controles worden uitgevoerd om eventuele 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 tekenen en symptomen. Patiënten dienen erop gewezen te worden dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met een verpleegkundige of arts als ze een van deze klachten en symptomen krijgen. Als tekenen of symptomen van een spinaal hematoom worden vermoed, dient de diagnosticering en behandeling met spoed te worden gestart, waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, ook al zijn neurologische sequelae niet te voorkomen of reversibel met deze behandeling.

#### Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat natriumsulfiet. Dit kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasme 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-steroïde anti-inflammatoire middelen), trombolytica of potentieel ulcerogene geneesmiddelen (zoals corticosteroiden), maar voorzichtigheid blijft geboden.

#### Monitoring van anticoagulantia

Het bepalen van de antistollingsactiviteit van orale anticoagulantia op geleide van de protrombintijd en de thrombotest is onbetrouwbaar binnen 5 uur na toediening van danaparoid natrium.

#### Schildklierfunctietesten

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

#### **Pediatrische patiënten**

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

### **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 geen bewijs gevonden voor anti-Xa-activiteit ten gevolge van danaparoid natrium.



De resultaten van dierstudies 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 kan 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 indien alternatieve antitrombotische behandeling om medische redenen niet acceptabel is (bijvoorbeeld bij HIT-patiënten) danaparoid natrium worden gebruikt bij borstvoeding.

#### *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 naar frequentie:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100 tot < 1/10
Soms	≥1/1000 tot < 1/100
Zelden	≥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.

<b>Systeem/Orgaan-klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	trombocytopenie*, heparinegeïnduceerde trombocytopenie		immuuntrombocytopenische purpura
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		overgevoeligheid, geneesmiddelen-overgevoeligheid	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	rash	purpura, maculopapulaire rash, erythemateuze rash, pruritus, urticaria	gegeneraliseerde rash, maculovesiculaire rash, rash op injectieplaats, rash op infuusplaats, vlekkerige rash
<b>Algemene</b>		injectieplaatsreactie	injectieplaats:

<b>Systeem/Orgaan-klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			- hemorragie - ongemak - overgevoeligheid - irritatie - koudheid - pruritus injectie- of infuusplaats: - erytheem - pijn - zwelling - warmte infuusplaats: - hematoom - reactie
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	postprocedurebloeding	hematoom na verrichting, bloedverlies tijdens verrichting	bloeding op de plaats van een snee, anastomosebloeding

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

Alle termen in deze rubriek en synoniemen daarvan (met dezelfde of mindere mate van ernst), gecodeerd volgens MedDRA, worden beschouwd als bekende bijwerkingen.

Bloedingen zijn gelabelde bijwerkingen voor danaparoid natrium. Dit betekent dat symptomen of tekenen die duidelijk gerelateerd zijn aan bloedingen (bijvoorbeeld anemie, afgenomen Hb, daling van het aantal erythrocyten, hematocriet, flauwte, vermoeidheid, tamponade) gelabelde bijwerkingen zijn.

Zeer zelden zijn gevallen van epidurale en spinale hematomen gerapporteerd in relatie tot preventief gebruik van heparine of laag-moleculuurgewicht heparine bij epidurale of spinale anesthesie en spinale punctie.

Deze hematomen hebben verschillende mate van neurologische beperkingen veroorzaakt, inclusief verlengde of permanente verlamming (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 middel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website [www.lareb.nl](http://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 juiste 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 diermodellen als in studies bij de mens is aangetoond dat danaparoid natrium een effectief antitromboticum is. Bij therapeutische doseringen heeft danaparoid natrium geen of slechts een gering effect op de hemostatische plugvorming, de bloedplaatjesfunctie en -aggregatie en geen duidelijk 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 stollingssteden zoals de protrombinetijd, de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, de kaoline-cefaline 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 trombinevorming, waartoe factor Xa en trombine in belangrijke mate bijdragen. Het antistollingsprofiel van danaparoid natrium wordt gekarakteriseerd door een hoge ratio in anti-Xa/antitrombine-activiteit, resulterend in een effectieve remming van de trombinegeneratie en trombusvorming. De anti-Xa-activiteit is afhankelijk van antitrombine en wordt niet geïnactiveerd door endogene heparineneutraliserende factoren. De geringe antitrombotische activiteit is zowel heparinecofactor II- als antitrombine-afhankelijk. In dierstudies 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 trombine-gemedieerde 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 beïnvloedt ook de interactie tussen het heparinegeïnduceerde antibloedplaatjesantilichaam en de bloedplaatjes, en zou dus de activiteit van de bloedplaatjes kunnen verminderen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De volgende paragrafen geven een overzicht van de gerapporteerde klinische ervaring met het gebruik van Orgaran bij patiënten met HIT (en andere vormen van heparine-intolerantie) in specifieke klinische situaties. De gegevens zijn gebaseerd op informatie verkregen uit klinische studies met patiënten die behandeld zijn met Orgaran, een compassionate use programma, literatuurgegevens en spontane rapportage van (ernstige) bijwerkingen.

- *Nierinsufficiëntie met extracorporale behandeling*

- \* *Intermitterende hemodialyse:*

- De klinische ervaring met Orgaran bij intermitterende hemodialyse is gebaseerd op 232 casussen. Patiënten kregen over het algemeen een intraveneuze bolus van 3750 eenheden net vóór elke van twee hemodialyses. Om accumulatie van de stollingsactiviteit te vermijden werd de dosis aangepast op geleide van de plasma-anti-Xa-spiegels bepaald voorafgaand aan de dialyse. Tijdens de dialyse werden de plasma-anti-Xa-spiegels tussen de 0,5 en 0,8 anti-Xa-eenheden per ml gehouden. Na 3-5 dialyses blijven de pre-dialyse doses gewoonlijk constant.

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

- De klinische ervaring met Orgaran bij een continue nierfunctievervangende behandeling is gebaseerd op 106 casussen. Een continue dosering zoals beschreven voor de behandeling van trombose werd gebruikt (zie rubriek 4.2 'b. Behandeling van trombo-embolische complicaties ...'). Als de levensduur van het hemofilter sterk verkort werd door stolling tijdens de voorafgaande behandeling met heparine, dan moest in de eerste uren de snelheid van toediening van de onderhoudsinfusie verhoogd worden (tot maximaal 600 eenheden per uur gedurende 4 uur).

- *Doorspoelen (flushen):*

- Voor de 14 gevallen waarbij Orgaran gebruikt is om de intravasculaire lijnen/shunts door te spoelen, werd 5-10 ml van een oplossing van 1 ampul (750 eenheden) in 50 ml fysiologisch zout gebruikt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Farmacokinetische studies zijn primair gebaseerd op de kinetiek van de relevante antistollingsactiviteiten van danaparoid natrium aangezien er geen specifieke chemische analysemethoden beschikbaar zijn. In diersmodellen waren het tijdsverloop van de trombinegeneratieremmende activiteit en antitrombotische activiteit van danaparoid natrium sterk aan elkaar gerelateerd, maar het meest eenvoudig te meten is het effect op plasma-anti-Xa-activiteit, vandaar het gebruik ervan voor monitoringdoeleinden.

#### *Absorptie*

De absolute biologische beschikbaarheid van danaparoid natrium, zoals bepaald aan de hand van het effect op plasma-anti-Xa-activiteit, na subcutane toediening, benadert de 100 %. Bij de mens worden plasma-anti-Xa-piekwaarden binnen ongeveer 4-5 uur bereikt. Steady-statespiegels van plasma-anti-Xa-activiteit worden gewoonlijk binnen 4-5 dagen na toediening bereikt. Gemeten aan de trombinegeneratieremmende activiteit worden steady-statespiegels 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 klaring en de gegevens uit dierstudies wijzen erop dat de lever geen rol speelt in het metabolisme.

### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd van de plasma-anti-Xa-activiteit verlengd.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij dierproeven is geen teratogeen effect met danaparoid natrium aangetoond. Passage door de placenta was verwaarloosbaar laag in de cavia.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Chemische en fysische stabiliteit voor gebruik van danaparoid natrium opgelost 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 gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Voor bewaarcondities na het oplossen van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

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

Danaparoid natrium is verenigbaar met, en kan daarom toegevoegd worden aan, infuusvloeistoffen met fysiologisch zout (0,9 %), dextrose (5 %), dextrose-fysiologisch zout, Ringer's en Ringer's lactaat infuusvloeistof.

Wanneer het product zichtbaar is veranderd of wanneer de ampul is beschadigd, wordt geadviseerd het product niet te gebruiken.

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

RVG 15006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juni 1991  
Datum van laatste hernieuwing: 7 juli 2008

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 april 2021