

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fraxiparine Forte 11.400 IE/ 0,6 ml oplossing voor injectie
Fraxiparine Forte 15.200 IE/ 0,8 ml oplossing voor injectie
Fraxiparine Forte 19.000 IE/ 1 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fraxiparine Forte 11.400 IE/ 0,6 ml

Elke voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat nadroparinecalcium 11.400 IE anti Xa-activiteit.

Fraxiparine Forte 15.200 IE/ 0,8 ml

Elke voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat nadroparinecalcium 15.200 IE anti Xa-activiteit.

Fraxiparine Forte 19.000 IE/ 1 ml

Elke voorgevulde spuit van 1,0 ml bevat nadroparinecalcium 19.000 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

Behandeling van trombo-embolische aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Spuiten met een maatverdeling zijn bedoeld voor gebruik wanneer een dosisaanpassing op bijvoorbeeld lichaamsgewicht noodzakelijk is.

Specifieke aanbevelingen wat betreft de timing van de nadroparine dosering rondom spinale/epidurale anesthesie of spinale lumbale puncties dienen opgevolgd te worden (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen

Behandeling van diep veneuze trombose en pulmonaire embolie

De behandeling met anticoagulantia moet worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie, het risico op bloedingen en bijkomende aandoeningen. Behandelopties zijn:

- Een Direct Oral Anticoagulant (DOAC), met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH
- opstarten met LMWH, gevolgd door vitamine K antagonist,
- LMWH.

Het wordt aanbevolen om nadroparine éénmaal daags subcutaan toe te dienen. De dosering dient te worden aangepast op het lichaamsgewicht conform onderstaande tabel die gebaseerd is op een

doeldosering van 171 anti Xa-IE per kg lichaamsgewicht. Bij combinatie met VKA kan de nadroparine worden gestaakt indien de INR stabiel is en twee dagen boven de 2,0 (met een minimale nadroparine behandeling van vijf dagen). In geval van combinatie met een DOAC, is de duur van toediening van nadroparine conform de voorschriften in de SmPC van de DOAC.

Lichaamsgewicht (kg)	Eénmaal daagse toediening gedurende de gebruikelijke behandelduur van 10 dagen.	
	Geïnjecteerd volume (ml)	Aantal IE anti Xa
< 50	0,4	7.600
50-59	0,5	9.500
60-69	0,6	11.400
70-79	0,7	13.300
80-89	0,8	15.200
≥ 90	0,9	17.100

Wissel tussen Nadroparine en orale anticoagulantia:

- Wissel tussen nadroparine en vitamine K-antagonisten (VKA's):
Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [INR] plaatsvinden. Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met nadroparine zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden. Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis nadroparine gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.
- Wissel tussen nadroparine en directe orale anticoagulantia (DOAC)
Bij patiënten die al nadroparine ontvangen, moet de toediening van nadroparine gestaakt worden en overeenkomstig de productinformatie van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis nadroparine zou worden toegediend. Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis nadroparine gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Pediatrische populatie

Fraxiparine Forte 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 vooraf aan de behandeling de nierfunctie te bepalen (zie rubriek hieronder voor patiënten met een nierfunctiestoornis en rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Verlaging van de dosering is niet nodig bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 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 ≥ 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. Fraxiparine Forte is niet bedoeld voor intramusculaire toediening.

Plaats van de injectie:

Injectie bij voorkeur in het subcutane weefsel van aan de rechter- of linkerzijde van buikgordel - buiten de peri-umbilicale streek, maar de dij kan als alternatieve toedieningsplaats dienen.

Om verlies van oplossing te voorkomen wanneer voorgevulde spuit worden gebruikt, mag de luchtbel niet uit de spuit verwijderd worden voor injectie.

De naald moet loodrecht ingebracht worden in een plooi van de huid die voorzichtig maar wel stevig vastgehouden moeten worden totdat de injectie is voltooid. De plaats van injectie mag niet worden gemasseerd.

De omgeving van een eventueel bestaande wond vermijden.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof nadroparine, heparine of derivaten daarvan, waaronder overige heparine met een laag moleculair gewicht, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- trombocytopenie door nadroparine in de medische voorgeschiedenis
- actieve bloedingen of verhoogde kans op hemorragische diathese door stollingsstoornissen, behalve bij gedissimineerde 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
- (loco)regionale anesthesie bij electieve chirurgische ingrepen, waarbij een LMWH wordt voorgeschreven voor therapeutisch gebruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nadroparinecalcium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosering en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

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

Niet intramusculair of intraveneus toedienen.

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

Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

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

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 plaatjesaggregatietesten hebben beperkte waarde in de diagnose van HIT.

Voorzichtigheid is geboden bij 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).

Het doseringsadvies voor patiënten met nierinsufficiëntie is tot stand gekomen met behulp van farmacokinetische modellen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nadroparine dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen.

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 convertende 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, trombocytenaggregatiemiddelen 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 vervolgdosis 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 behandeling van veneuze tromboembolische aandoeningen 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.

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 geïnfiltreerde of pijnlijke erythemateuze vlekken, al dan niet met algemene verschijnselen. In zulke gevallen moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.

Latexallergie

Het beschermhulstje van de naald van de voorgevulde 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-) corticosteroiden 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).

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 (waaronder angio-oedeem en cutane reacties), anafylactoïde reactie	zeer zelden
Aandoeningen van het zenuwstelsel	hoofdpijn	vaak
	migraine	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	zelden
	huidnecrose gewoonlijk op de plaats van de injectie (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	kleine hematomen op de plaats van de injectie*	zeer vaak
	reactie op de plaats van de injectie	vaak

	calcinose op de plaats van de injectie**	zelden
--	--	--------

*In sommige gevallen ontstaan vaste noduli die niet gerelateerd zijn aan het inspuiten van 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 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 gewoon 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 4.300 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), is 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 werden 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 een ernstige nierfunctiestoornis was verminderd tot 50% van die, waargenomen bij patiënten met een 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 die, 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, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

water voor injectie

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

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 25°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 geïsoleerde spuitjes van 0,6, 0,8 of 1,0 ml.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het losmaken van de individuele spuiten van de blister, het openen van de blister en het uitnemen van de spuit dient zorgvuldig te gebeuren om beschadigingen van de spuit/naald te voorkomen.

Werkwijze:

Vouw de blister tussen twee spuiten tweemaal heen en weer. Daarna kan de individuele spuit in de blister losgemaakt worden met behulp van een V-vorm, zonder te scheuren. Er is geen druk op de blister nodig. Het PVC en de folie mogen niet uitgerekt worden en er dienen geen witte markeringen te ontstaan. Daarnaast is het niet nodig de blister fijn te knijpen of te draaien.

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 van 0,4 ml, 0,5 ml, 0,7 ml en 0,9 ml Fraxiparine Forte moet voorafgaand aan de toediening het volume in de voorgevulde spuit worden aangepast door eerst de overtollige vloeistof uit de spuit te verwijderen.

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

Instructies voor subcutane toediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

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

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 23794: Fraxiparine Forte 11.400 IE/ 0,6 ml oplossing voor injectie
RVG 23795: Fraxiparine Forte 15.200 IE/ 0,8 ml oplossing voor injectie
RVG 23796: Fraxiparine Forte 19.000 IE/ 1 ml oplossing voor injectie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 1999
Datum van laatste verlenging: 29 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 27 maart 2023.