

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

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

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

*Fraxiparine 2.850 IE/ 0,3 ml*

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

*Fraxiparine 3.800 IE/ 0,4 ml*

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

*Fraxiparine 5.700 IE/ 0,6 ml*

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

*Fraxiparine 7.600 IE/ 0,8ml*

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

*Fraxiparine 9.500 IE/ 1 ml*

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen.

Behandeling van trombo-embolische aandoeningen.

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

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

*Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen*

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

### Algemeen

Voor adviezen over tromboseprofylaxe in specifieke indicaties wordt verwezen naar de vigerende richtlijnen.

#### Algemene chirurgie met een matig of hoog trombose-risico

De standaarddosering nadroparine is 2.850 anti-Xa IU (0,3 ml) subcutaan eenmaal per dag. De eerste dosis wordt bij voorkeur tenminste 6 uur na de operatie toegediend. Indien preoperatieve toediening geïndiceerd is, wordt geadviseerd dit > 12 uur preoperatief toe te dienen. De behandeling moet gedurende de risicoperiode worden toegediend.

#### Orthopedische chirurgie met een matig of hoog trombose-risico

Bij orthopedische chirurgie is het advies om een aan het lichaamsgewicht aangepaste dosering nadroparine voor te schrijven volgens onderstaande tabel. Dit is gericht op een dosering van 38 anti-Xa IE per kg lichaamsgewicht en wordt verhoogd met 50% vanaf de vierde postoperatieve dag. Hierbij geldt de dag van operatie als dag 0.

Een alternatief is de standaarddosering nadroparine 2.850 anti-Xa IE (0,3 ml) subcutaan eenmaal per dag.

Geadviseerd wordt om de initiële dosis tenminste 6 uur na de operatie toe te dienen. De minimale behandelduur is 10 dagen. De aanbevolen behandelduur is 10-14 dagen na een totale knieprothese operatie en 35 dagen na een totale heupprothese operatie.

Indien een profylaxe met nadroparine vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een orthopedische ingreep wacht), dan wordt geadviseerd om de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep te geven en de profylaxe 12 uur na de ingreep te hervatten.

Lichaamsgewicht (kg)	12 uur voor en 12 uur na de operatie, en daarna éénmaal daags tot en met de derde postoperatieve dag.		Vanaf de vierde postoperatieve dag	
	Geïnjecteerd volume (ml)	Aantal IE anti Xa	Geïnjecteerd volume (ml)	Aantal IE anti Xa
≤ 70	0,3	2.850	0,4	3.800
> 70	0,4	3.800	0,6	5.700

Voor algemene adviezen over peri-operatieve tromboseprofylaxe wordt verwezen naar de vigerende richtlijnen.

#### Hoog risico niet-chirurgische patiënten

Bij hoog risico niet-chirurgische, in het ziekenhuis opgenomen patiënten (bv. o.b.v. de Padua predictie score cf. de Nederlandse richtlijn Antitrombotisch beleid) is het advies om een verhoogde dosering, aangepast aan het lichaamsgewicht toe te dienen, conform onderstaande tabel.

Een alternatief is de standaarddosering nadroparine 2.850 anti-Xa IE (0,3 ml) subcutaan eenmaal per dag.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende de risicoperiode op trombo-embolie.

Lichaamsgewicht (kg)	Eénmaal per dag	
	Geïnjecteerd volume (ml)	Aantal IE anti Xa
≤ 70	0,4	3.800
> 70	0,6	5.700

#### *Behandeling van diep veneuze trombose en longembolie*

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 Anticoagulans (DOAC), met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH
- Starten met LMWH, gevolgd door vitamine K antagonist,
- LMWH.

Het wordt aanbevolen om nadroparine tweemaal daags subcutaan toe te dienen (iedere 12 uur). De dosering dient te worden aangepast op het lichaamsgewicht conform onderstaande tabel, die gebaseerd is op een doeldosering van 86 anti Xa-IE per kg lichaamsgewicht. Voor de doseringen 0,5 ml, 0,7 ml en 0,9 ml kan gebruik worden gemaakt van spuitjes met een maatverdeling, respectievelijk de 0,6 ml, 0,8 ml en 1,0 ml spuit.

Bij combinatie met VKA kan de nadroparine worden gestaakt indien de INR stabiel is en twee meetdagen 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)	Tweemaal daags bij een gebruikelijke duur van 10 dagen	
	Geïnjecteerd volume (ml)	Aantal IE anti Xa
< 50	0,4	3.800
50-59	0,5	4.750
60-69	0,6	5.700
70-79	0,7	6.650
80-89	0,8	7.600
≥ 90	0,9	8.550

#### *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 (protrombintijd 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.

#### *Profylaxe van stolselvorming tijdens hemodialyse*

Voor de preventie van trombose gedurende hemodialyse, dient de dosering nadroparine individueel geoptimaliseerd te worden voor iedere patiënt, rekening houdend met de omstandigheden en het verloop van de dialyse.

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

Voor patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico worden de volgende initiële doseringen voorgesteld afhankelijk van het lichaamsgewicht en zijn meestal voldoende voor een vier-uur durende sessie:

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

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

Bij een dialyseuduur langer dan 4 uur kan, tijdens de dialyse, een kleine aanvullende dosis worden gegeven. Bij de volgende dialysesessies moet de dosering worden aangepast op basis van de resultaten van de voorafgaande sessies.

#### *Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q wave myocardinfarct*

Het wordt aanbevolen om nadroparine tweemaal daags subcutaan toe te dienen (elke 12 uur). De gebruikelijk behandelingsduur is 6 dagen. In klinische studies bij patiënten met onstabiele angina en non-Q wave myocardinfarct werd nadroparine toegediend in combinatie met acetylsalicylzuur in een dosering tot 325 mg per dag.

De initiële dosis moet worden gegeven als een intraveneuze (i.v.) bolusinjectie, onmiddellijk gevolgd door subcutane injecties. De dosering moet worden aangepast afhankelijk van het gewicht volgens onderstaande tabel, die is gebaseerd op een doeldosering van 86 anti-Xa IE per kg lichaamsgewicht.

Lichaamsgewicht (kg)	Initiële i.v. bolusdosering	Onderhoudsdosering Subcutane injectie (iedere 12 uur)	Aantal IE anti Xa
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3.800
50-59	0,5 ml	0,5 ml	4.750
60-69	0,6 ml	0,6 ml	5.700
70-79	0,7 ml	0,7 ml	6.650
80-89	0,8 ml	0,8 ml	7.600
90-99	0,9 ml	0,9 ml	8.550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9.500

#### *Pediatrische populatie*

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

#### *Oudere patiënten*

##### *Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen*

De standaarddosering nadroparine van 2.850 anti-Xa IE (0,3 ml) subcutaan eenmaal per dag kan ook bij ouderen worden toegepast. Indien een hogere profylaxedosis wordt overwogen, wordt aangeraden van

tevorende nierfunctie te bepalen (zie paragraaf over patiënten met een nierfunctiestoornis en rubriek 5.2).

#### *Behandeling van trombo-embolische aandoeningen*

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

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

##### *Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen*

De standaarddosering nadroparine van 2.850 anti-Xa IE (0,3 ml) subcutaan eenmaal per dag kan bij elke mate van nierinsufficiëntie worden toegepast.

Matige tot ernstige nierfunctiestoornissen zijn geassocieerd met verhoogde blootstelling aan nadroparine. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op trombo-embolie en bloedingen.

Indien er aan het lichaamsgewicht aangepaste hogere dosering van 3800 IE (0,4 ml) of meer wordt toegediend, hoeft er voor de profylaxe van trombo-embolische aandoeningen geen dosisaanpassing plaats te vinden bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\geq$  50 ml/min).

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\geq$  30 ml/min en  $<$  50 ml/min) hoeft de profylaxe dosis van 3800 IE anti-Xa (0,4 ml) of meer alleen te worden verlaagd (met 25% tot 33%), als, naast de nierinsufficiëntie, andere individuele risicofactoren voor trombo-embolie en bloedingen daartoe aanleiding geven (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $<$  30 ml/min) moet de profylaxe dosis van 3800 IE anti-Xa (0,4 ml) of meer, onafhankelijk van andere risicofactoren, met 25% tot 33% worden verlaagd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

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

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

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

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

#### *Volwassen patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg*

##### *Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen*

Bij volwassen patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg kan worden overwogen om een aan het lichaamsgewicht aangepaste, verlaagde, dosering nadroparine van 1.900 anti-Xa IE (0,2 ml)

subcutaan eenmaal per dag toe te dienen. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van spuiten met een maatverdeling, zoals de 0,6 ml spuit.

### Volwassen patiënten met een lichaamsgewicht meer dan 100 kg

#### *Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen*

Indien gekozen wordt voor de standaard dosering van 2.850 anti- Xa IE (0,3 ml) bij profylaxe van trombo-embolische aandoeningen dient u waakzaam te zijn bij patiënten met een lichaamsgewicht meer dan 100 kg. Bij volwassen patiënten met een lichaamsgewicht meer dan 100 kg kan worden overwogen om een aan het lichaamsgewicht aangepaste, verhoogde, dosering nadroparine van 5.700 anti-Xa IE (0,6 ml) subcutaan eenmaal per dag toe te dienen.

#### Wijze van toediening

Fraxiparine is niet bedoeld voor intramusculaire toediening.

#### Plaats van de injectie

Subcutane injectie.

Injectie bij voorkeur in het subcutane weefsel 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 spuiten worden gebruikt, mag de luchtbel niet uit de spuit verwijderd worden voor injectie.

De naald moet loodrecht ingebracht worden in een plooï 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.

#### *Profylaxe van stolselvorming tijdens hemodialyse*

Voor de preventie van stolselvorming gedurende hemodialyse, wordt nadroparine meestal gegeven als eenmalige injectie in de arteriële lijn aan het begin van iedere dialyse.

### **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 gedissemineerde intravasale stolling (DIC)
- ernstige hypertensie
- bloedverlies uit de tractus digestivus door bijvoorbeeld ulcus pepticum
- retinopathie door hypertensie of diabetes
- operaties aan de hersenen, het oog of het ruggenmerg
- lumbale punctie
- hemorragisch cerebrovasculair accident (CVA)
- acute infectieuze endocarditis

- ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) bij patiënten die nadroparine in doseringen krijgen voor de behandeling van trombo-embolische aandoeningen, instabiele angina pectoris of non-Q-wave myocardinfarct
- (loco)regionale anesthesie bij electieve chirurgische ingrepen waarbij een LMWH wordt voorgeschreven voor therapeutisch gebruik

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 coumarinederivaten.

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

Niet intramusculair toedienen.

#### Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

Vanwege de mogelijkheid van HIT, moet het trombocytenaantal worden gecontroleerd tijdens de duur van de nadroparine behandeling. LMWH's kunnen trombocytopenie veroorzaken. In zeldzame gevallen is deze trombocytopenie ernstig en kan wellicht geassocieerd zijn met arteriële of veneuze trombose. Een dergelijke diagnose moet worden overwogen bij de volgende situaties:

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

In dit geval moet de nadroparinebehandeling worden gestopt.

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

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

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

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



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

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

### Nierfunctiestoornis

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

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

### 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 convertering enzyme (ACE-) remmers, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's).

De kans op hyperkaliëmie neemt toe met de duur van de therapie, maar is meestal reversibel. Plasmakaliumspiegels moeten bij risicopatiënten gecontroleerd worden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Salicylaten, NSAID's en trombocyten-aggregatieremmers

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

#### Preventie hartkleptrombose

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

#### Huidnecrose

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

#### Latexallergie

Het beschermhulsje 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-) corticosteroïden en dextran gebruiken. Bij patiënten die behandeld worden met



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

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

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

#### **Behandeling:**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

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

De biologische beschikbaarheid is hoog, gemiddeld  $> 90\%$ .

#### Eliminatie

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

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

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

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

ml/min) waren zowel de gemiddelde AUC als de halfwaardetijd toegenomen met respectievelijk 62% en 65% in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De plasmaklaring in hemodialyse patiënten met zeer ernstige nierfunctiestoornis was verminderd tot 67% van dat waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

Instructies voor subcutane toediening zijn opgenomen in de bijsluiter.

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

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

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

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

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

*RVG 11876, RVG 11877, RVG 11878:*

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 februari 1989

Datum van laatste verlenging: 27 februari 2014

*RVG 15963, RVG 15965:*

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 1993

Datum van laatste verlenging: 10 juni 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 15 januari 2024