

Clcr = creatinineklaring, Css = steady-state concentratie, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Boneu B ea. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrombin III in man. Thromb Haemost 1995;74:1468-73.	2	Significante correlatie tussen Clcr en plasmaCl ($r = 0.61$) en tussen Clcr en renale Cl ($r = 0.73$). Dit volgt uit samenvoeging van resultaten uit 2 fase-I studies: 1 studie met 6 groepen van 9 gezonde mannelijke vrijwilligers (Clcr 132 ± 20 ml/min) na 1-malig 0.36-28.6 mg fondaparinux subcutaan en 1 studie met 6 groepen van 5 oudere vrijwilligers (Clcr 60 ± 15 ml/min) na 1-malig 0.71-17.2 mg fondaparinux subcutaan.	'An accumulation phenomenon is expected in patients suffering from renal insufficiency' 'At doses over 17.2 mg, the Cmax and the AUC were lower than expected, with an increase of the fraction excreted in the urine.'
Vuillemenot A ea. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent – a pilot study in the setting of coronary angioplasty. Thromb Haemost 1999;81:214-20.	2	Significante correlatie tussen Clcr en Cl ($r = 0.691$) en tussen Clcr en $t_{1/2}$ ($r = -0.565$) onder 71 patiënten (exclusiecriteria studie: Clcr > 200 μ mol/l) met angina pectoris na 1-malig 12 mg fondaparinux i.v., toegediend voor percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA)-behandeling.	Clcr > 200 μ mol/l = Clcr < 30 ml/min (schatting volgens Jelliffe II)
Use of Arixtra in patients with renal impairment. Samenvatting interne informatie afkomstig uit Amerikaanse databank GlaxoSmithKline.	0	Toename $t_{1/2}$ en afname Cl/F bij afnemende nierfunctie onder 20 patiënten (5 met Clcr 91-140 ml/min, 5 met Clcr 61-90, 5 met Clcr 31-60, en 5 met Clcr 10-30) na 1-malig 4 mg fondaparinux i.v. $t_{1/2}$ (h): van 13.1 naar 17.9 resp. 28.7 resp. 71.5 Cl/F (ml/min): van 7.8 naar 5.2 resp. 3.4 resp. 1.4 Toename optreden ernstige bloedingen bij verminderde nierfunctie na gebruik fondaparinux voor verschillende indicaties. Bloedingen opgetreden bij: normale nierfunctie: 0.4-2.1%; mild verminderde nierfunctie: 1.6-3.6%; matig verminderde nierfunctie: 2.2-6.7%; ernstig verminderde nierfunctie: 4.8-7.3%.	Simulatiestudie: steady-state concentratie fondaparinux bij Clcr 50-80 ml/min met 2.5 mg fondaparinux 1 dd was vergelijkbaar met 2.5 mg fondaparinux om de dag bij Clcr 20-30 ml/min. Klein verschil Cmax en Cmin op dag 1-2, maar geen verschil op dag 7-8 en 27-28.
Boneu B ea. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrombin III in man. Thromb Haemost 1995;74:1468-73.	2	Significante correlatie tussen Clcr en plasmaCl ($r = 0.61$) en tussen Clcr en renale Cl ($r = 0.73$). Dit volgt uit samenvoeging van resultaten uit 2 fase-I studies: 1 studie met 6 groepen van 9 gezonde mannelijke vrijwilligers (Clcr 132 ± 20 ml/min) na 1-malig 0.36-28.6 mg fondaparinux subcutaan en 1 studie met 6 groepen van 5 oudere vrijwilligers (Clcr 60 ± 15 ml/min) na 1-malig 0.71-17.2 mg fondaparinux subcutaan.	'An accumulation phenomenon is expected in patients suffering from renal insufficiency' 'At doses over 17.2 mg, the Cmax and the AUC were lower than expected, with an increase of the fraction excreted in the urine.'

SPC Arixtra rev. 13 5-11-2008.	0	Vergeleken met patiënten met normale nierfunctie (Clcr > 80 ml/min) is plasmaklaring 1.2-1.4 x lager bij patiënten met Clcr 50-80 ml/min en gem 2x lager bij patiënten met Clcr 30-50 ml/min. Bij Clcr < 30 ml/min is plasmaklaring ongeveer 5x lager dan bij normale nierfunctie. De t_{1/2} was 29 uur bij patiënten met Clcr 30-50 ml/min en 72 uur bij patiënten met Clcr < 30 ml/min. EPAR scientific Discussion bevat geen aanvullende gegevens.	Profylaxe van VTE: bij Clcr < 20 ml/min: niet gebruiken bij Clcr 20-50 ml/min: 1.5 mg/dag Behandeling IA/STEMI en STEMI: bij Clcr < 20 ml/min: niet gebruiken Behandeling DVT en PE: bij Clcr < 30 ml/min: niet gebruiken. <i>Aanvullende informatie fabrikant: Zijn bezig met Europese introduc tie 1.5 mg injectiespuiten die door patiënten met verminderde nierfunctie kunnen worden gebruikt.</i>
-----------------------------------	---	---	---

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep november 2006: afwijkende ranges voor creatinineklaring zoals in SPC aanhouden.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	30 september 2008