PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Innohep 10.000 anti-Xa IE/ml injektionsvätska, lösning
Innohep 2.500 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 3.500 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 4.500 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Innohep injektionsflaskor 10.000 anti-Xa IE/ml:
En ml innehåller 10.000 anti-Xa IE/ml tinzaparinnatrium (motsvarande 120 mg tinzaparin).
Hjälpämne: Natrium
Injektionsvätskan i injektionsflaska innehåller bensylalkohol 10 mg/ml.

Innohep förfyllda sprutor 2.500 anti-Xa IE, 3.500 anti-Xa IE, 4.500 anti-Xa IE:
En ml innehåller 10.000 anti-Xa IE tinzaparinnatrium (motsvarande 120 mg tinzaparin).
Hjälpämne: Natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Innohep är en färglös/svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trombosprofylax vid kirurgi, speciellt vid ortopedisk, allmän eller onkologisk kirurgi hos vuxna.

Trombosprofylax vid immobilisering på grund av akut medicinsk sjukdom såsom: akut hjärtsvikt, akut andningssvikt, allvarliga infektioner, aktiv cancer, samt försämringsepisoder av reumatiska sjukdomar hos vuxna.

Trombosprofylax - antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation av blod under hemodialys och hemofiltration hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Trombosprofylax vid kirurgi med måttlig risk för venös tromboembolism:
3.500 anti-Xa IE ges subkutant två timmar före operation och därefter en gång dagligen så länge som patienten anses ha risk för venös tromboembolism.

Trombosprofylax vid kirurgi med hög risk för venös tromboembolism exempelvis ortopedisk eller onkologisk kirurgi:
4.500 anti-Xa IE ges subkutant 12 timmar före operation och därefter en gång dagligen så länge som patienten anses ha risk för venös tromboembolism.

Trombosprofylax vid immobilisering på grund av akut medicinsk sjukdom:
3.500 anti-Xa IE ges subkutant en gång dagligen hos patienter med måttlig risk för venös tromboembolism, eller 4.500 anti-Xa IE administrerat subkutant en gång dagligen hos patienter med hög risk för venös tromboembolism. Profylaxbehandlingen bör fortgå så länge som patienten anses ha risk för venös tromboembolism.

Neuroaxial anestesi:
Försiktighet rekommenderas vid neuroaxial anestesi eller lumbalpunktion av patienter som behandlas med profylaxdos av Innohep, se avsnitt 4.4: Neuroaxial anestesi. Om neuroaxial anestesi planeras bör en fördröjning på 12 timmar ske mellan den sista profylaktiska dosen och den tidpunkt då nålen eller katetern sätts in. Behandling med Innohep bör inte återupptas förrän tidigast 4–6 timmar efter användning av spinal anestesi eller efter det att katetern har avlägsnats. Att ge trombosprofylax med Innohep 2 timmar preoperativt är således inte kompatibelt med neuroaxial anestesi.

Trombosprofylax - antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation av blod under hemodialys och hemofiltration:
Duration: 4 timmar eller mindre:
En bolusdos på 2.000 till 2.500 anti-Xa IE vid dialysstart.

Duration: mer än 4 timmar:
En bolusdos på 2.500 anti-Xa IE vid dialysstart/filtrering, följt av 750 anti-Xa IE/h som en kontinuerlig infusion.

Dosjustering:
Om nödvändigt kan bolusdosen ökas eller sänkas i intervaller om 500 anti-Xa IE till dess att ett tillfredställande svar erhålles. Normal dosering ligger inom intervallet 2.000 till 4.500 anti-Xa IE

Vid samtidig transfusion av blod eller koncentrat av röda blodceller kan en extra bolusdos på 500–1000 anti-Xa IE ges.

Dosmonitorering:
Bestämning av plasma anti-Xa aktivitet kan användas för att monitorera Innohep dosen under hemodialys/hemofiltration. Plasma anti-Xa nivån bör vara cirka 0,5 anti-Xa IE/ml en timme efter administrering.

Utbytbarhet:
För information om utbytbarhet med andra lågmolekylära hepariner (LMWH), se avsnitt 4.4.

Speciella patientgrupper
Pediatrisk population
Säkerhet och effekt hos barn under 18 år är inte fastställd.
Tillgänglig data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan göras.

Äldre
Ingen dosreduktion är nödvändig vid behandling med Innohep hos äldre patienter. Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre med nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion
Vid misstänkt nedsatt njurfunktion ska utredning göras baserad på mätning av kreatinin i serum för att bedöma nivån av kreatininclearance.

Användning hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min rekommenderas inte eftersom doseringen i denna population inte har fastställts. Tillgängliga data visar ingen ackumulering hos patienter med kreatininclearance nivåer ner till 20 ml/min. När nyttan överväger risken hos dessa patienter kan administrering med Innohep initieras med anti-Xa övervakning (se avsnitt 4.4: Nedsatt njurfunktion).

Vikt
För patienter med väldigt låg eller väldigt hög kroppsvikt, kan 50 anti-Xa IE/kg kroppsvikt givet subkutant en gång dagligen betraktas som en alternativ dosering. Patienter som genomgår kirurgi ges den första dosen subkutant 2 timmar före operationen. Profylaxbehandlingen bör pågå en gång dagligen så länge som patienten anses ha risk för venös tromboembolism.

Administreringssätt
Parenterala produkter ska inspekteras visuellt före administrering. Använd inte om grumlighet eller fällning observeras. Vätskan kan gulna under förvaring men är fortfarande lämplig för användning. Administrering sker genom subkutan injektion när användningen är trombosprofylax hos vuxna. Detta kan göras på buken, på lårets utsida, nedre delen av ryggen eller överarmen. Injicera inte i området runt naveln, nära ärr eller i sår. För injektioner i buken bör patienten vara i ryggläge och injektionerna bör alterneras mellan vänster och höger sida. Luftbubblan i sprutan ska inte tas bort. Vid injektionen ska huden hållas i ett veck.

Vid hemodialys ges dosen Innohep i dialysatorns artärslang eller intravenöst. Dialysatorn kan primas med 500–1000 ml isoton natriumklorid (9 mg/ml) innehållande 5.000 anti-Xa IE Innohep per liter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktuell eller anamnes på immunmedierad heparin-inducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.4).

Allvarlig blödning eller tillstånd som predisponerar för allvarlig blödning. Allvarlig blödning definieras med något av följande tre kriterier:
a) uppkommer på kritiskt område eller organ (ex. intrakranialt, intraspinalt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt, intrauterint eller intramuskulärt med kompartment-syndrom),
b) orsakar en minskning av hemoglobinnivå på 20 g/l (1,24 mmol/l) eller mer, eller
c) leder till transfusion av två eller fler enheter av blod eller röda blodceller.

Svår koagulationsrubbning.
Akut gastroduodenalt ulcus.
Septisk endokardit.

Innohep injektionsvätska i injektionsflaska innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Det får ej ges till prematura barn och nyfödda med anledning av risken för ”Gasping syndrome”.

4.4 Varningar och försiktighet

Neuraxial anestesi
Försiktighet rekommenderas vid neuraxial anestesi eller lumbal punktion hos patienter som erhåller profylaktiska doser av Innohep med anledning av risken för spinalt hematom som kan resultera i en långvarig eller permanent förlamning. En fördröjning på minst 12 timmar bör tillämpas mellan den sista profylaktiska dosen och den tidpunkt då nål eller kateter sätts in. Om katetern kvarligger bör en liknande fördröjning iakttas innan katetern avlägsnas. Dessutom bör behandling med Innohep inte återupptas före åtminstone 4–6 timmar efter användning av spinal anestesi eller efter det att katetern

har avlägsnats. Patienterna bör övervakas noga för tecken och symtom på neurologisk skada. (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.6 Fertilitet, graviditet och amning).

Blödning
Försiktighet rekommenderas vid administrering av Innohep till patienter som löper risk för blödning. För patienter med risk för allvarlig blödning se avsnitt 4.3. Kombinationen med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen eller koagulationssystemet bör undvikas eller noga övervakas (se avsnitt 4.5).

Intramuskulär injektion
Innohep ska inte administreras genom intramuskulär injektion på grund av risken för hematom. På grund av risken för hematom, ska även samtidiga intramuskulära injektioner av andra läkemedel undvikas.

Heparininducerad trombocytopeni
På grund av risken för immun-medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II), bör trombocytantal mätas innan behandlingen påbörjas och även regelbundet därefter. Behandling med Innohep ska avbrytas hos patienter som utvecklar immunmedierade heparininducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.3 och 4.8). Trombocytantalet normaliseras vanligtvis inom 2 till 4 veckor efter avbruten behandling.

Hyperkalemi
Heparinprodukter kan hämma sekretionen av aldosteron, som kan leda till hyperkalemi. Riskfaktorer inkluderar diabetes mellitus, kronisk njursvikt, befintlig metabol acidos, ökad plasma-kalium under inledande behandling, samtidig behandling med läkemedel som kan höja plasma-kalium, och långvarig användning av Innohep. För riskpatienter bör kaliumnivåerna mätas innan behandling påbörjas med Innohep och därefter övervakas regelbundet. Heparinrelaterad hyperkalemi är vanligtvis reversibel vid avbruten behandling, även om andra metoder kan behöva övervägas om behandlingen av Innohep anses livräddande (t.ex. minskat intag av kalium, seponerande av andra läkemedel som kan påverka kaliumbalansen).

Hjärtklaffproteser
Det finns inga adekvata studier för att bedöma säker och effektiv användning av Innohep för att förhindra klafftrombos hos patienter med hjärtklaffproteser. Användning av Innohep rekommenderas inte för detta ändamål.

Nedsatt njurfunktion
Användning hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min rekommenderas inte eftersom doseringen i denna population inte har fastställts. Tillgängliga uppgifter visar ingen ackumulering hos patienter med kreatininclearance nivåer ner till 20 ml/min. När nyttan överväger risken hos dessa patienter kan behandling med Innohep användas med försiktighet under övervakning av anti-Xa (se avsnitt 4.2).
Även om anti-Xa övervakning fortfarande är en otillräcklig prediktor för individuell blödningsrisk, är det den lämpligaste metoden att mäta den farmakodynamiska effekten av Innohep.

Äldre
Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4: Nedsatt njurfunktion).

Utbytbarhet
Lågmolekylära hepariner är inte direkt utbytbara med varandra på grund av skillnader i famakokinetik och biologisk aktivitet. Byte till ett alternativt lågmolekylärt heparin, speciellt under långvarig användning, måste ske med särskild försiktighet och specifika doseringsanvisningar för varje enskild produkt måste följas.

Hjälpämnen varningar
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d v s är näst intill ”natriumfritt”.

Innohep injektionsvätska i injektionsflaska innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol kan även orsaka förgiftning och anafylaktiska reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder (se avsnitt 4.3). Stora volymer bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Varningar beträffande vissa innehållsämnen
Innohep injektionsflaskor 10.000 anti-Xa IE/ml: Innehåller bensylalkohol, natriumacetattrihydrat och natriumhydroxid.

Innohep förfyllda sprutor 2.500 anti-Xa IE, 3.500 anti-Xa IE, 4.500 anti-Xa IE: Innehåller natriumacetattrihydrat och natriumhydroxid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den antikoagulerande effekten av Innohep kan förstärkas av andra läkemedel som påverkar koagulationssystemet, såsom de som inhiberar trombocytfunktionen (t.ex. acetylsalicylsyra och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), trombolytiska medel, vitamin K-antagonister, aktiverat protein C, direkt faktor Xa och IIa-hämmare. Sådana kombinationer ska undvikas eller noga övervakas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Antikoagulerande behandling av gravida kvinnor kräver involvering av specialist.

Djurstudier indikerar inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 2200 graviditeter) indikerar inte på några missbildningar eller feto / neonatal toxicitet av tinzaparin. Tinzaparin passerar inte över placentabarriären. Innohep kan användas under alla trimesterar av graviditeten om kliniskt motiverat som profylax mot eller behandling för venös tromboembolism.

Epiduralanestesi:
På grund av risken för spinalhematom, är behandlingsdoser av Innohep (175 IE/kg) kontraindicerat för patienter som får neuroaxial anestesi. Därför bör epiduralanestesi hos gravida kvinnor alltid fördröjas med minst 24 timmar efter administrering av den sista behandlingsdosen av Innohep. Profylaktiska doser kan användas så länge som en fördröjning på minst 12 timmar tillämpas mellan den sista administrationen av Innohep och nål eller kateterinsättning. (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet).

Gravida kvinnor med hjärtklaffproteser:
Behandlingsmisslyckanden har rapporterats hos gravida kvinnor med hjärtklaffproteser för behandling med Innohep och andra lågmolekylära hepariner. Innohep kan inte rekommenderas för användning i denna population.

Hjälpämnen
Innohep injektionsvätska i injektionsflaskor innehåller bensylalkohol. Eftersom detta konserveringsmedel kan passera genom placentan och orsaka ackumulering och toxicitet (metabolisk

acidos), ska istället Innohep förfyllda sprutor som inte innehåller bensylalkohol användas under graviditeten.

Amning
Djurdata tyder på att Innohep utsöndring i bröstmjölk är minimal.
Det är okänt om tinzaparin utsöndras i modersmjölk. Även om oral absorption av lågmolekylära hepariner är osannolik, kan risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas.
Hos riskpatienter är förekomsten av venös thromboembolis särskilt hög under de första sex veckorna efter förlossningen. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från Innohep behandlingen med hänsyn till nyttan av amning för barnet eller nyttan av behandling för kvinnan.

Hjälpämnen
Innohep injektionsvätska i injektionsflaskor innehåller bensylalkohol. På grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos), är Innohep förfyllda sprutor som inte innehåller bensylalkohol förstahandsval vid amning.

Fertilitet
Det finns inga studier av Innohep på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innohep har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är blödning, anemi sekundärt till blödning och reaktioner vid injektionsstället.

Blödning kan förekomma i alla organ och kan ha olika svårighetsgrad. Komplikationer kan förekomma främst vid administration av höga doser. Även om större blödningar är ovanliga, har i vissa fall dödsfall eller bestående invaliditet rapporterats.

Immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) sker oftast inom 5 till 14 dagar efter administration av den första dosen. Dessutom har snabbt debuterande beskrivits hos patienter som tidigare exponerats för heparin. Immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) kan vara associerad med arteriell och venös trombos. Innohep skall avbrytas i samtliga fall av immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall har Innohep orsakat hyperkalemi på grund av hypoaldosteronism. Riskpatienter inkluderar bl. a. patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Allvarliga allergiska reaktioner kan ibland förekomma. Dessa inkluderar fall av hudnekros, toxiska hudutslag (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom), angioödem och anafylaxi. Behandlingen ska omedelbart avbrytas vid minsta misstanke om sådana svåra reaktioner.

Uppskattningen av frekvensen för biverkningar är baserad på en poolad analys av data från kliniska studier och från icke randomiserade studier efter godkännande av marknadsföring och från spontanrapportering.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA SOC och de individuella biverkningarna är listade efter de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgruppering är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanlig >1/10
Vanlig >1/100, <1/10

Mindre vanlig >1/1.000, < 1/100
Sällsynt >1/10.000, <1/1.000
Mycket sällsynt <1/10.000

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga ≥1/100, < 1/10	Anemi (inkl. minskat hemoglobinvärde)
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Trombocytopeni (typ I) (inkl. minskat antal trombocyter)
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Heparininducerad trombocytopeni (typ II) Trombocytos
Immunsystemet	
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Överkänslighet
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Hyperkalemi
Blodkärl	
Vanliga ≥1/100, < 1/10	Blödning Hematom
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Blåmärken, ekkymos och purpura
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Förhöjda leverenzymer (inkl. förhöjda transaminaser, ALAT, ASAT och GGT)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Dermatit (inkl. allergisk och bullös dermatit) Utslag Klåda
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Toxiska hudutslag (inklusive Stevens-Johnson syndrom) Hudnekros Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Osteoporos (i samband med långtidsbehandling)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga ≥1/100, < 1/10	Reaktion vid injektionsstället (inkl. hematom vid injektionsstället, blödning, smärta, klåda, knöl, erytem och extravasation)

Pediatrisk population
Begränsad information från en studie och uppföljningsdata efter godkännandet tyder på att mönstret av biverkningar hos barn och ungdomar är jämförbart med det hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26

751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Blödning är den huvudsakliga komplikationen vid överdosering. På grund av den relativt korta halveringstiden för Innohep (se avsnitt 5.2), kan mindre blödningar hanteras konservativt efter avslutad behandling. Allvarlig blödning kan kräva administrering av antidot protaminsulfat. Patienterna ska övervakas noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, Heparingruppen, ATC-kod B01AB10

Verkningsmekanism
Tinzaparinnatrium är ett lågmolekylärt heparin med porcint ursprung med ett anti-Xa/anti-IIa-förhållande mellan 1,5 och 2,5. Tinzaparinnatrium framställs genom enzymatisk depolymerisering av ofraktionerat heparin. I likhet med ofraktionerat heparin verkar tinzaparinnatrium antikoagulerande genom att främja antitrombin III:s hämning av de aktiverade koagulationsfaktorerna, främst faktor Xa.

Den biologiska aktiviteten hos tinzaparinnatrium är standardiserad enligt de nuvarande ”internationella standarderna för lågmolekylära hepariner” och uttrycks i anti-Xa internationella enheter (IE).

Anti-Xa-aktiviteten i tinzaparinnatrium understiger inte 70 IE/mg och överstiger inte 120 IE/mg. Anti-IIa-aktiviteten för tinzaparinnatrium är ungefär 55 IE/mg.. Det karakteristiska värdet av tinzaparinnatriums genomsnittliga molekylvikt är cirka 6500 dalton.

Farmakodynamisk effekt
Tinzaparin har en hög antitrombinaktivitet (anti-IIa), ett lågt anti-Xa/anti-IIa-förhållande och en hämning av trombinbildning med nästan likartad styrka som ofraktionerat heparin. Utöver dess anti-Xa/IIa aktivitet har induktion av TFPI (Tissue factor Pathway Inhibitor) identifierats hos patienter.

Klinisk effekt och säkerhet
Profylax mot venös tromboembolism vid kirurgi med måttlig risk
I en dubbelblind multicenterstudie som omfattade 1290 patienter som genomgick allmän kirurgi delades patienterna slumpmässigt in i grupper som fick antingen två doser av tinzaparin (2500 IE; n = 431 eller 3500 IE; n = 430) eller heparin 5000 IE bolusdos (n = 429) för att förebygga djup ventrombos (DVT). Kirurgityp var till största del buk (71 %), gynekologisk (13 %) och urologisk (10 %) och 57 % av alla patienter var i åldern > 60 år. Behandlingarna gavs subkutant 2 timmar före operation och fortsatte i 7 till 10 dagar, och patienter som krävde långvarig profylax fortsatte med heparin efter 10 dagar. Förekomsten av DVT före dag 8 var 3,7 % (2500 IE), 1,6 % (3500 IE) och 1,6 % (heparin).

Under uppföljningsperioden på 1 månad fanns det en signifikant högre förekomst av ytlig och/eller djup venös trombos i 2500 IE tinzaparingruppen (6 %) jämfört med 3500 IE gruppen (2,6 %) och heparin gruppen (3,5 %). Alla typer av blödning inträffade hos cirka 10 % i varje grupp under sjukhusvistelsen och hos 3 % från utskrivning och 1 månad framåt, utan statistiskt signifikanta skillnader mellan de tre grupperna.

Profylax mot venös tromboembolism vid högriskkirurgi

I en randomiserad, dubbelblind studie som omfattade 440 patienter som genomgick total höftledsplastik delades patienterna slumpmässigt in i grupper som fick antingen enoxaparin (4000 IE en gång dagligen) eller tinzaparin (4500 IE en gång dagligen) under 15 dagar med den första injektionen 12 timmar före operation. Förekomsten av DVT var 20,1 % (44/219) bland enoxaparinpatienterna och 21,7 % (48/221) bland tinzaparinpatienterna. Proximal DVT förekom hos 10,5 % (23/219) av enoxaparinpatienterna och hos 9,5 % (21/221) av tinzaparinpatienterna. Allvarliga blödningar observerades endast i anslutning till operationssåret (4 patienter i enoxaparingruppen och 2 i tinzaparingruppen). Icke-allvarliga blödningar inträffade hos 21 patienter i enoxaparingruppen och 13 i tinzaparingruppen.

Profylax hos hemodialyspatienter
En öppen, långtidsstudie som omfattade 1429 hemodialys-sessioner med 52 patienter visade ingen eller minimal trombosbildning hos 92,8 % (1326/1429) och en tillfredsställande antikoagulationseffekt under 96 % (1370/1427) av sessionerna när tinzaparin gavs som en enda bolusdos. Genomsnittlig dos av tinzaparin var 2139 IE under de första sessionerna och 2186 IE under de sista sessionerna av studien. Blödningar i hud eller slemhinnor sågs vid 27/1408 (1,9 %) av dialys-sessionerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den absoluta biotillgängligheten, som baseras på anti-Xa-aktivitet efter subkutan administrering, är ungefär 90 % och tiden för att nå maximal aktivitet är 4–6 timmar. Halveringstiden vid eliminering är cirka 3,7 timmar.

Tinzaparinnatrium genomgår mindre metabolisering i levern genom depolymerisering och utsöndras via njurarna i oförändrad eller nästan oförändrad form.

Speciella patientgrupper
Gravida kvinnor
Den farmakokinetiska aktiviteten för tinzaparin har studerats hos gravida kvinnor. Data från sekventiell farmakokinetisk övervakning av 55 gravida kvinnor tyder på att de farmakokinetiska egenskaperna inte skiljer sig från de farmakokinetiska egenskaperna hos icke-gravida kvinnor.

Nedsatt njurfunktion
Tinzaparin har en hög genomsnittlig molekylvikt och det finns kliniska och prekliniska bevis för signifikant icke-renal eliminering av tinzaparin.
Observerad halveringstid för en intravenös bolusinjektion som administreras till dialyspatienter är kortare än subkutan administrering till friska frivilliga (cirka 2,5 timmar mot cirka 3,7 timmar).

I en öppen, randomiserad, farmakokinetisk jämförande studie undersöktes om ackumulering uppstod efter upprepade dagliga profylaktiska doser av tinzaparin (4500 IE) eller enoxaparin (4000 IE) under 8 dagar hos äldre patienter (> 75 år) med nedsatt njurfunktion (CrCl: 20 till 50 ml/min) och kroppsvikt < 65 kg. 55 patienter ingick i analysen. Den genomsnittliga anti-Xa-aktiviteten ökade signifikant i enoxaparingruppen (från 0,55 på dag 1 till 0,67 på dag 8; $p < 0,001$) men inte i tinzaparingruppen (från 0,44 på dag 1 till 0,46 på dag 8; $p = 0,296$). Inga VTE-händelser inträffade. Fem fall av blödning, varav två allvarliga, inträffade i tinzaparingruppen och fyra fall av blödning, varav ett allvarligt, inträffade i enoxaparingruppen.

I en prospektiv observations- och multidosstudie utvärderades bioackumulering av tinzaparin. Studien omfattade 28 inlagda patienter som ordinerats tinzaparin för icke-kirurgisk trombosprofylax och med en uppskattad glomerulär filtreringshastighet ≤ 30 ml/min/1,73 m² (medelvärdet av eGFR vid baslinjen 20 ml/min/1,73 m²). Patienterna fick 3500 IE en gång dagligen, med minskning till 2500 IE en gång dagligen om kroppsvikten < 40 kg eller en ökning till 4500 IE en gång dagligen om BMI ≥ 30 kg/m². Mediantoppvärdet av anti-Xa nivåerna (variationsvidd) uppmättes vid 4:e timmen dag 2

till 0,07 (0-0,24) IE/ml, 0,11 (0,07-0,25) IE/ml dag 5 och 0,09 (0,07-0,31) IE/ml dag 8. Det var ingen statistiskt signifikant ökning av anti-Xa toppnivåerna över tid mellan dag 2 och dag 5. Variationsvidden för anti-Xa-toppnivåerna var jämförbara med tidigare publicerade data för kirurgiska patienter med normal njurfunktion som fick 3500 IE tinzaparin. Alla anti-Xa-toppvärden förblev under 0,4 IE/ml och anti-Xa-dalvärdena var inte detekterbara, vilket tyder på frånvaro av bioackumulering. Ingen patient fick trombotiska komplikationer eller allvarliga blödningshändelser.

Pediatrisk population
Preliminära data från användning av tinzaparin tyder på att nyfödda barn och spädbarn utsöndrar tinzaparin snabbare och därmed kan kräva högre doser än äldre barn. Men uppgifterna är inte tillräckliga för att tillåta doseringsrekommendationer, se avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hepariner har generellt låg toxicitet, vilket även gäller Innohep. Detta har visats i undersökningar av akut, subakut och kronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet och mutagenicitet. Den viktigaste effekten som påvisats i nämnda undersökningar är blödningar orsakade av de mycket höga doser som använts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innohep injektionsflaskor 10.000 anti-Xa IE/ml:
Natriumacetattrihydrat, natriumhydroxid, saltsyra, koncentrerad, vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol (konserveringsmedel).

Innohep förfyllda sprutor 2.500 anti-Xa IE, 3.500 anti-Xa IE, 4.500 anti-Xa IE:
Natriumacetattrihydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaskor: 3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 28 dagar vid 30°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel, kan produkten, efter att den har öppnats förvaras maximalt i 28 dagar vid 30°C. Andra förvaringstider eller förvaringsförhållanden är användarens ansvar.

Förfyllda sprutor: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas med propp av gummi:
10.000 anti-Xa IE/ml: 10×2 ml, 10×5 ml

Förfyllda sprutor av glas med nålskyddsanordning av plast. Nålskydd av styrenbutadien eller polyisopren gummi:
2.500 anti-Xa IE (0,25 ml à 10.000 anti-Xa IE/ml): 10×1 st
3.500 anti-Xa IE (0,35 ml à 10.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 10×1, 100×1 st
4.500 anti-Xa IE (0,45 ml à 10.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 10×1, 100×1 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Efter användning av säkerhetssprutan skall säkerhetsanordningen böjas tillbaka till den ursprungliga positionen så att den sitter under nålen.
Därefter skall säkerhetsanordningen placeras platt mot ett hårt underlag och pressas ner tills nålen sitter fast i säkerhetsanordningen.
Den använda sprutan placeras sedan tillbaka i plasttuben med nål spetsen nedåt eller i en behållare för använda kanyler och lämnas till sjukhus eller apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma AB
Box 404
201 24 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Innohep 10.000 anti-Xa IE/ml injektionsvätska, lösning: 11403
Innohep 2.500 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,25 ml): 44982
Innohep 3.500 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,35 ml): 44983
Innohep 4.500 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,45 ml): 44984

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 august 1991
Datum för den senaste förnyelsen: 09 augusti 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-21