1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

innohep 3.500 IE anti-Xa/0,35 ml, oplossing voor injectie
innohep 4.500 IE anti-Xa/0,45 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tinzaparine natrium

3.500 IE anti-Xa/0,35 ml (wegwerpspuit)
4.500 IE anti-Xa/0,45 ml (wegwerpspuit)

Hulpstoffen met bekend effect:
Natrium (in totaal < 23 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, in voorgevulde spuiten

0,5 ml spuit gevuld met een kleurloze of stro-kleurige vloeistof, vrij van troebelheid en van deeltjes die bezinken bij bewaren.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij volwassen patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, met name orthopedische, algemene of oncologische chirurgie.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij niet-chirurgische volwassen patiënten geïmmobiliseerd door een acute medische aandoening waaronder: acuut hartfalen, acuut respiratoir falen, ernstige infecties, actieve kanker, evenals verergering van reumatische aandoeningen.

Preventie van stolling in extracorporale circuits tijdens hemodialyse en hemofiltratie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassenen:
Toediening gebeurt door subcutane injectie.

Patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan met een matig risico op trombo-embolische voorvallen:
3.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, 2 uur vóór de chirurgische ingreep en vervolgens eenmaal daags zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan met een hoog risico op trombo-embolische voorvallen, bv. die orthopedische of oncologische chirurgie ondergaan:
4.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, 12 uur vóór de chirurgische ingreep en vervolgens eenmaal daags zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Niet-chirurgische patiënten geïmmobiliseerd door een acute medische aandoening:
3.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij matig risico op VTE of 4.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij patiënten met hoog risico op VTE. De toediening dient voortgezet te worden zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Neuraxiale anesthesie
Voorzichtigheid is geboden wanneer neuraxiale anesthesie of lumbaalpunctie wordt uitgevoerd bij patiënten die profylactische doseringen van innohep krijgen, zie rubriek 4.4: Neuraxiale anesthesie. Bij geplande neuraxiale anesthesie dient minstens 12 uur gelaten te worden tussen de laatste profylactische dosis en de plaatsing van de naald of de katheter. innohep mag niet hervat worden tot ten minste 4-6 uur na de spinale anesthesie of verwijdering van de katheter. Zodoende is het opstarten van tromboprofylaxe met innohep 2 uur voor de chirurgische ingreep niet verenigbaar met neuraxiale anesthesie.

Hemodialyse en hemofiltratie bij volwassenen:

Duur van 4 uur of minder:
Een bolusinjectie van 2.000 tot 2.500 I.E. anti-Xa bij de start van de dialyse.

Duur van meer dan 4 uur:
Een bolusinjectie van 2.500 I.E. anti-Xa bij de start van de dialyse/filtratie, gevolgd door 750 I.E. anti-Xa/uur als een continu infuus.

Dosisaanpassing:
Indien nodig, kan de bolusdosis geleidelijk verhoogd of verlaagd worden in stappen van 500 I.E. anti-Xa totdat een bevredigende respons wordt verkregen. De gebruikelijke dosering ligt tussen 2.000-4.500 I.E. anti-Xa.
In geval van gelijktijdige transfusie van bloed of geconcentreerde rode bloedlichaampjes, kan een extra bolusinjectie van 500-1.000 I.E. anti-Xa worden toegediend.

Bewaking van de dosis:
Bepaling van plasma anti-Xa activiteit kan worden gebruikt om de innohep dosis te bewaken tijdens hemodialyse/hemofiltratie. Het plasma anti-Xa niveau moet ongeveer 0,5 I.E. anti-Xa/ml zijn een uur na toediening.

Uitwisselbaarheid
Voor uitwisselbaarheid met andere LMGH's, zie rubriek 4.4.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
De veiligheid en effectiviteit van innohep bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Nierfunctiestoornissen
Bij vermoeden van nierfunctiestoornissen dient de nierfunctie gemeten te worden met een formule gebaseerd op serumcreatinine om de creatinineklaring te bepalen.
Gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/minuut wordt niet aanbevolen, gezien de dosering bij deze populatie niet is vastgesteld. Beschikbaar bewijs toont geen accumulatie bij patiënten met creatinineklaringniveaus gaande tot 20 ml/min. Wanneer dat nodig is bij deze patiënten, kan innohep toediening worden gestart met anti-Xa monitoring, indien het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.4: Nierfunctiestoornissen).

Ouderen

innohep dient in standaarddoseringen gebruikt te worden bij ouderen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van ouderen met nierfunctiestoornissen. Bij vermoeden van nierfunctiestoornissen, zie rubriek 4.2 Nierfunctiestoornissen en rubriek 4.4 Nierfunctiestoornissen.

Gewicht
Voor patiënten met een zeer laag of zeer hoog lichaamsgewicht, kan 50 I.E. anti-Xa per kg lichaamsgewicht eenmaal daags overwogen worden als alternatief voor een vaste dosering.
Voor patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, wordt de eerste dosis subcutaan gegeven, 2 uur voor de ingreep. De toediening dient eenmaal daags voortgezet te worden zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE

Wijze van toediening
Parenterale producten moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden. Niet gebruiken als troebeling of neerslag wordt waargenomen. De vloeistof kan geel worden tijdens bewaring, maar is nog steeds bruikbaar.

Toediening via subcutane injectie wanneer gegeven als profylaxe van trombo-embolische voorvallen bij volwassenen. Dit kan gebeuren in de huid van de buik, de buitenzijde van de dij, de onderrug, het bovenbeen of de bovenarm. Niet injecteren in het gebied rond de navel, in de buurt van littekens of in wonden. Voor abdominale injecties moet de patiënt zich in rugligging bevinden, de injecties afwisselend tussen links en rechts. De luchtbel in de spuit mag niet worden verwijderd. Tijdens de injectie moet de huid in een plooi worden vastgehouden.

Voor hemodialyse, dient de dosis innohep gegeven te worden in de arteriële zijde van de dialysator of intraveneus. De dialysator kan worden geprimed door spoelen met 500-1.000 ml isotone natriumchloride (9 mg/ml) met 5.000 I.E. anti-Xa innohep per liter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actuele of doorgemaakte immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) (zie rubriek 4.4).
- Actieve ernstige hemorragie, gedefinieerd als hemorragie, die voldoet aan één van de volgende criteria:
  a) fatale bloeding,
  b) treedt op in een kritieke locatie of orgaan (bijv. intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, in niet-geopereerd gewricht of pericardiaal, intra-uterien of intramusculair met compartiment syndroom),
  c) klinische bloeding leidend tot een daling in hemoglobinewaarden van 20 g/l (1,24 mmol/l) of meer,
  d) klinische bloeding leidend tot transfusie van 2 of meer eenheden met volbloed of rode bloedcellen,
  e) bloeding in operatiegebied leidend tot heroperatie, een ongebruikelijke medische interventie of procedure ter verlichting (bijv. drainage of punctie van een hematoom in operatiegebied, overplaatsing naar IC of spoedeisende-hulpafdeling).
- Predisponerende condities voor een ernstige hemorragie, zoals (maar niet beperkt tot) ongecontroleerde ernstige hypertensie, ernstige leverinsufficiëntie, intracraniale bloedingen of verwondingen, operaties aan het centrale zenuwstelsel, ogen of oren, retinopathie veroorzaakt door hypertensie of diabetes en abortus imminens bij vrouwen.
- Septische endocarditis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neuraxiale anesthesie
Voorzichtigheid is geboden wanneer een neuraxiale anesthesie of lumbaalpunctie wordt uitgevoerd bij patiënten die profylactische doseringen innohep krijgen, vanwege het risico op spinale hematomen die kunnen leiden tot langdurige of permanente paralyse. Er moet een periode van minimaal 12 uur in acht worden genomen tussen de

laatste profylactische dosis en de plaatsing van de naald of de katheter. Bij continue technieken moet een zelfde periode in acht worden genomen voordat de katheter verwijderd wordt.
Bovendien mag de behandeling met innohep niet hervat worden tot ten minste 4 – 6 uur na de spinale anesthesie of verwijdering van de katheter. Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van neurologische schade.

Hemorragie
Voorzichtigheid is geboden wanneer innohep wordt toegediend aan patiënten met een verhoogd bloedingsrisico. Zie rubriek 4.3 voor patiënten met een risico op ernstige hemorragie. Combinatie met andere geneesmiddelen die invloed hebben op de bloedplaatjesfunctie of het bloedstollingssysteem, moet worden vermeden of zorgvuldig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Intramusculaire injecties
innohep dient niet intramusculair toegediend te worden vanwege het risico op hematomen. Vanwege het risico op hematomen dienen ook gelijktijdige intramusculaire injecties met andere medicamenten vermeden te worden.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie
Het aantal trombocyten dient bepaald te worden voor de start van de behandeling en regelmatig daarna vanwege het risico op immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II). Behandeling met innohep dient te worden gestaakt bij patiënten die immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) ontwikkelen (zie rubriek 4.3 en 4.8). Bij patiënten met een klinisch significante trombocytopenie die innohep toegediend krijgen, dient een *in vitro* aggregatietest in aanwezigheid van innohep te worden uitgevoerd voordat een behandeling wordt ingesteld. Een positieve test is een contra-indicatie voor innohep (zie rubriek 4.3). De trombocytenwaarden normaliseren gewoonlijk binnen 2 tot 4 weken na staken van de behandeling.

Hyperkaliëmie
Heparine producten kunnen de productie van aldosteron door de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie. Risicofactoren zijn diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, verhoogde plasma kaliumwaarde voorafgaand aan de behandeling, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de plasma kaliumwaarden kunnen verhogen en langdurig gebruik van innohep. Bij risicopatiënten moet de plasma kaliumwaarde worden gemeten voor aanvang van de behandeling met innohep en regelmatig daarna. Heparine-gerelateerde hyperkaliëmie is meestal reversibel na staken van de behandeling, hoewel een andere aanpak overwogen dient te worden wanneer het gebruik van innohep levensreddend is (bijvoorbeeld de kaliuminname verminderen, stoppen met geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden).

Hartklepprothese
Er zijn geen studies gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van innohep voor de preventie van trombose bij patiënten met een hartklepprothese. Gebruik van innohep wordt niet aanbevolen voor deze indicatie.

Zwangere patiënten met kunsthartkleppen: tinzaparine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen. Trombosering is gemeld bij deze vrouwen tijdens volledige ontstolling met tinzaparine of andere LMWHs. Behandeling met antistollingsmiddelen in deze situatie is voorbehouden aan artsen met speciale expertise op dit gebied (zie rubriek 4.6).

Nierfunctiestoornissen
Gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/minuut wordt niet aanbevolen, gezien de dosering bij deze populatie niet is vastgesteld. Beschikbaar bewijs toont geen accumulatie bij patiënten met creatinineklaringniveaus gaande tot 20 ml/min. Wanneer dat nodig is bij deze patiënten, kan innohep toediening voorzichtig worden gestart met anti-Xa monitoring, indien het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.2). Hoewel anti-Xa monitoring een slechte voorspeller van het bloedingsrisico blijft, is het de meest gepaste meting van de farmacodynamische effecten van innohep.

Ouderen
Ouderen hebben meer kans op een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 Nierfunctiestoornissen), daarom is voorzichtigheid geboden wanneer innohep wordt voorgeschreven aan ouderen.

Uitwisselbaarheid
Laag moleculair gewicht heparines dienen niet door elkaar gebruikt te worden, wegens verschillen in farmacokinetiek en biologische activiteiten. Overschakelen naar een andere laag moleculair gewicht heparine, vooral tijdens langdurig gebruik, moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren en specifieke doseringsinstructies voor elk specifiek product moeten gevolgd worden.

Waarschuwingen voor hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het anticoagulerende effect van innohep kan worden versterkt door andere geneesmiddelen die invloed hebben op het bloedstollingssysteem, zoals geneesmiddelen die de bloedplaatjesfunctie remmen (bijvoorbeeld clopidogrel of NSAIDs (zoals acetylsalicylzuur en ibuprofen)), trombolytica (bijvoorbeeld alteplase en streptokinase), vitamine K antagonisten (bijvoorbeeld phenprocoumon), geactiveerd proteïne C (bijvoorbeeld Drotrecogin alpha) en, directe remmers van factor Xa en IIa (bijvoorbeeld rivaroxaban en dabigatran). Deze combinaties moeten worden vermeden of zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2200 zwangerschaps-uitkomsten) duidt erop dat tinzaparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Tinzaparine passeert de placenta niet. innohep kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is.

Epidurale anesthesie
Profylaxische doseringen mogen gebruikt worden als er ten minste een periode van 12 uur tijd wordt genomen tussen de laatste toediening van innohep en de plaatsing van de naald of katheterplaatsing (zie rubriek 4.4).

Zwangere vrouwen met hartklepprothese
Therapeutisch falen is gemeld bij zwangere vrouwen met een hartklepprothese, die volledige anti-coagulantie doses innohep en andere laag-moleculair gewicht heparines kregen. Gebruik van innohep wordt niet aangeraden bij deze populatie.

Borstvoeding
Tinzaparine wordt niet of nauwelijks uitgescheiden in moedermelk. Borstvoeding kan dan ook worden gehandhaafd tijdens het gebruik van innohep.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van tinzaparine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

innohep heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn hemorragie, anemie als gevolg van hemorragie en reacties op de injectieplaats.

Hemorragie kan elk orgaan betreffen en kan verschillen in de mate van ernst. Complicaties treden vooral op bij hoge doseringen. Hoewel ernstige hemorragie niet vaak voorkomt, is overlijden of permanente invaliditeit in een aantal gevallen gemeld.

Immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) manifesteert zich meestal binnen 5 tot 14 dagen na de eerste dosis. Verder is een 'rapid-onset' vorm beschreven bij patiënten die eerder aan heparine zijn blootgesteld. Immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) kan samenhangen met arteriële en veneuze trombose. innohep dient gestaakt te worden in alle gevallen van immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

In zeldzame gevallen kan innohep hyperkaliëmie veroorzaken als gevolg van hypoaldosteronisme. Risicopatiënten zijn onder andere patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Ernstige allergische reacties komen soms voor. Hieronder vallen zeldzame gevallen van huidnecrose, toxische huiderupties (bijvoorbeeld Stevens-Johnson syndroom), angio-oedeem en anafylaxie. Behandeling dient meteen gestaakt te worden bij de minste verdenking van zulke ernstige reacties.

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een gegroepeerde analyse van data uit klinisch onderzoek en spontane meldingen.

De bijwerkingen worden volgens MedDRA naar orgaansysteem gerangschikt. Per orgaansysteem worden de bijwerkingen gerangschikt volgens aflopende frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Zeer vaak ≥1/10
Vaak ≥1/100 en <1/10
Soms ≥1/1.000 en <1/100
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000
Zeer zelden <1/10.000

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak ≥1/100 en < 1/10	Anemie (waaronder hemoglobine verlaagd)
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Trombocytopenie (type I) (waaronder aantal bloedplaatjes verlaagd)
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) Trombocytose
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Overgevoeligheid
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Hyperkaliëmie
Bloedvataandoeningen	
Vaak ≥1/100 en < 1/10	Hemorragie Hematoom
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Blauwe plekken, ecchymose en purpura
Lever- en galaandoeningen	
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Verhoogde leverenzymen (waaronder verhoogde transaminases, ALT, AST, GGT en LDH)
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Soms ≥1/1.000 en <1/100	Dermatitis (waaronder allergische en bulleuze dermatitis) Rash (erythemateus en maculopapulair) Pruritus
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Toxische huiderupties (waaronder Stevens-Johnson syndroom) Huidnecrose Angio-oedeem Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Osteoporose (bij langdurige behandeling)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak ≥1/100 en < 1/10	Injectieplaatsreactie (waaronder hematoom op de injectieplaats, bloeding, pijn, pruritus, nodulus, erytheem en extravasatie)

Pediatrische patiënten
Uit beperkte informatie afkomstig van één klinische studie en postmarketing gegevens blijkt dat het patroon van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar is met dat van volwassenen.

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

4.9 Overdosering

Hemorragie is de belangrijkste complicatie van een overdosering. Als gevolg van de relatief korte halfwaardetijd van innohep (zie rubriek 5.2) kunnen minder ernstige bloedingen conservatief behandeld worden na staken van de behandeling. Bij ernstige hemorragie kan toediening van het antidotum protamine sulfaat noodzakelijk zijn. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotica, groep heparine
ATC code: B01AB10

Werkingsmechanisme
Tinzaparine-natrium is een laagmoleculair heparine van varkensoorsprong met een anti-Xa/anti-IIa-verhouding tussen 1,5 en 2,5. Tinzaparine-natrium wordt geproduceerd door enzymatische depolymerisatie van conventionele ongefractioneerde heparine. Net als conventionele heparine werkt tinzaparine-natrium anticoagulerend door de remming van antitrombine III op geactiveerde stollingsfactoren, voornamelijk factor Xa, te versterken.

De biologische activiteit van tinzaparine-natrium is gestandaardiseerd ten opzichte van de huidige "Internationale normen voor laagmoleculaire heparines" en wordt uitgedrukt in anti-Xa internationale eenheden (IE).

De anti-Xa-activiteit van tinzaparinenatrium is niet minder dan 70 en niet meer dan 120 IE/mg. De anti-IIa-activiteit van tinzaparinenatrium is ongeveer 55 IE/mg. De karakteristieke waarde van de massa-gemiddelde molecuulmassa van tinzaparine-natrium is ongeveer 6.500 dalton.

Farmacodynamische effecten
Tinzaparine heeft een hoge antitrombineactiviteit (anti-IIa), een lage anti-Xa/anti-IIa ratio en een remming van trombinevorming met bijna dezelfde potentie als ongefractioneerde heparine. Naast de anti-Xa/IIa-activiteit is bij patiënten inductie van TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Veneuze trombo-embolie profylaxe bij chirurgie met matig risico
In een dubbelblind onderzoek in meerdere centra met 1.290 patiënten die een algemene chirurgische ingreep ondergingen, werden de patiënten willekeurig toegewezen aan groepen die ofwel twee doses tinzaparine (2.500 IE; n = 431 of 3.500 IE; n = 430), ofwel een bolusdosis heparine van 5.000 IE (n = 429) kregen om diepe veneuze trombose (DVT) te voorkomen. Het type operatie was meestal abdominaal (71%), gynaecologisch (13%) en urologisch (10%) en 57% van alle patiënten was ouder dan 60 jaar. De behandelingen werden 2 uur voor de operatie subcutaan toegediend en werden 7 tot 10 dagen voortgezet, en patiënten die langdurige profylaxe nodig hadden, gingen na 10 dagen door met heparine. De incidentie van DVT vóór dag 8 was 3,7% (2.500 IE), 1,6% (3.500 IE) en 1,6% (heparine). Tijdens de follow-up periode van 1 maand was er een significant hogere incidentie van oppervlakkige en/of diepe veneuze trombose in de 2.500 IE tinzaparinegroep (6%) vergeleken met de 3.500 IE-groep (2,6%) en de heparinegroep (3,5%). Alle soorten bloedingen kwamen voor bij ongeveer 10% van elke groep tijdens het verblijf in het ziekenhuis en bij 3% vanaf het ontslag en na 1 maand, zonder statistisch significante verschillen tussen de drie groepen.

Veneuze trombo-embolie profylaxe bij chirurgie met hoog risico
In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met 440 patiënten die een totale heupvervangende operatie ondergingen, werden de patiënten willekeurig toegewezen aan groepen die ofwel enoxaparine (4.000 IE eenmaal daags) of tinzaparine (4.500 IE eenmaal daags) kregen gedurende 15 dagen met de eerste injectie 12 uur voor de operatie. De incidentie van DVT was 20,1% (44/219) bij de enoxaparine patiënten en 21,7% (48/221) bij de tinzaparine patiënten. Proximale DVT kwam voor bij 10,5% (23/219) van de enoxaparine patiënten en bij 9,5% (21/221) van de tinzaparine patiënten. Ernstige bloedingen werden alleen waargenomen in verband met de operatiewond (4 patiënten in de enoxaparinegroep en 2 in de tinzaparinegroep). Niet-ernstige bloedingen kwamen voor bij 21 patiënten in de enoxaparin groep en 13 in de tinzaparin groep.

Profylaxe bij hemodialysepatiënten
Een open-label langetermijnstudie met 1.429 hemodialyse sessies met 52 patiënten toonde geen of minimale trombose in 92,8% (1.326/1.429) en een bevredigend antistollingseffect in 96% (1.370/1.427) van de sessies wanneer tinzaparine werd toegediend als een enkele bolusdosis. De gemiddelde dosis tinzaparine was 2.139 IE tijdens de eerste sessies en 2.186 IE tijdens de laatste sessies van de studie. Bloedingen in de huid of slijmvliezen werden waargenomen in 27/1.408 (1,9%) van de dialysesessies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absolute biologische beschikbaarheid op basis van anti-Xa-activiteit na subcutane toediening is ongeveer 90% en de tijd om maximale activiteit te bereiken is 4-6 uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3,7 uur.

Tinzaparinenatrium ondergaat een kleine metabolisatie in de lever door depolymerisatie en wordt uitgescheiden via de nieren als een onveranderde of vrijwel onveranderde vorm.

Speciale patiëntenpopulaties

Zwangere vrouwen

De farmacokinetische activiteit van tinzaparine is onderzocht bij zwangere vrouwen. Gegevens van sequentiële farmacokinetische monitoring van 55 zwangere vrouwen geven aan dat de farmacokinetische eigenschappen niet verschillen van de farmacokinetische eigenschappen bij niet-zwangere vrouwen.

Nierinsufficiëntie
Tinzaparine heeft een hoog, gemiddeld moleculair gewicht en er zijn klinische en preklinische aanwijzingen voor een significante niet-renale eliminatie van tinzaparine.
De waargenomen halfwaardetijd van een intraveneuze bolusinjectie toegediend aan dialysepatiënten is korter dan bij subcutane toediening aan gezonde vrijwilligers (ongeveer 2,5 uur versus ongeveer 3,7 uur).

In een open-label, gerandomiseerde, farmacokinetisch vergelijkende studie werd onderzocht of er accumulatie optrad na herhaalde dagelijkse profylactische doses van tinzaparine (4.500 IE) of enoxaparine (4.000 IE) gedurende 8 dagen bij oudere patiënten (> 75 jaar) met nierinsufficiëntie (CrCl: 20 tot 50 ml/min) en een lichaamsgewicht < 65 kg. 55 patiënten werden geïncludeerd in de analyse. De gemiddelde anti-Xa-activiteit steeg significant in de enoxaparinegroep (van 0,55 op dag 1 tot 0,67 op dag 8; $p < 0,001$), maar niet in de tinzaparinegroep (van 0,44 op dag 1 tot 0,46 op dag 8; $p = 0,296$). Er deden zich geen VTE voor. Vijf gevallen van bloeding, waarvan twee ernstig, traden op in de tinzaparinegroep en vier gevallen van bloeding, waarvan één ernstig, in de enoxaparinegroep.

In een prospectieve observationele studie met meerdere dosissen werd de bioaccumulatie van tinzaparine geëvalueerd. De studie omvatte 28 patiënten die tinzaparine voorgeschreven kregen voor niet-chirurgische tromboseprofylaxe en met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van ≤ 30 ml/min/1,73 m² (gemiddelde eGFR bij aanvang 20 ml/min/1,73 m²). De patiënten kregen eenmaal daags 3.500 IE, met een verlaging naar 2.500 IE eenmaal daags als hun lichaamsgewicht < 40 kg was, of een verhoging naar 4.500 IE eenmaal daags bij een BMI ≥ 30 kg/m². De mediane piek van de anti-Xa-spiegels (bereik) werd gemeten in het 4e uur op dag 2 op 0,07 (0-0,24) IE/ml, 0,11 (0,07-0,25) IE/ml op dag 5 en 0,09 (0,07-0,31) IE/ml op dag 8. Er was geen statistisch significante toename in de anti-Xa piekspiegels in de tijd tussen dag 2 en dag 5. Het variatiebereik voor de anti-Xa piekspiegels was vergelijkbaar met eerder gepubliceerde gegevens voor chirurgische patiënten met normale nierfunctie, die 3.500 IE tinzaparine kregen. Alle anti-Xa pieken bleven onder 0,4 IE/ml en de anti-Xa dalspiegels waren niet detecteerbaar, wat wijst op de afwezigheid van bioaccumulatie. Bij geen enkele patiënt traden trombotische complicaties of ernstige bloedingen op.

Pediatrische patiënten
Voorlopige gegevens over het gebruik van tinzaparine duiden erop dat jongere kinderen, met inbegrip van pasgeborenen en zuigelingen, tinzaparine sneller klaren en daardoor een hogere dosis nodig zouden hebben dan oudere kinderen. De gegevens zijn echter niet voldoende om een doseringsadvies toe te laten, zie rubriek 4.2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

innohep is net als andere heparines slechts minimaal toxisch. Dit is bewezen met studies naar acute, sub-acute en chronische toxiciteit, reproductie-toxiciteit en mutageniciteit. De belangrijkste bijwerking die optrad tijdens deze studies was een bloeding, ten gevolge van zeer hoge doses tinzaparine. Uit de preklinische gegevens blijkt geen toxiciteit voor organen, ongeacht de wijze van toediening, de dosis of de behandelingsduur. Er zijn geen mutagene of teratogene effecten geobserveerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumacetaattrihydraat, natriumhydroxide voor het instellen van de pH, water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De wegwerpspuiten zijn 3 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen wegwerpspuiten met chloorbutylrubber stop, styreen butadieen rubber beschermdop en veiligheidsklepje ter voorkoming van prik-incidenten.
Kartonnen omdoos met:
injectiespuiten 10.000 IE anti-Xa/ml
2 of 10 wegwerpspuiten à 0,35 ml
2 of 10 wegwerpspuiten à 0,45 ml

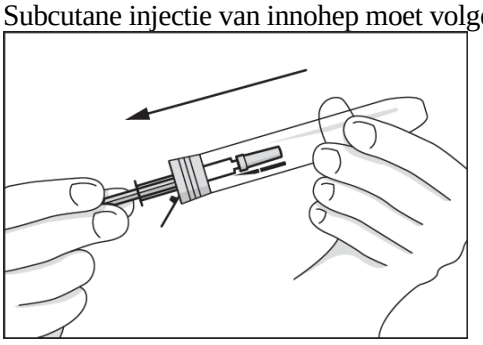
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

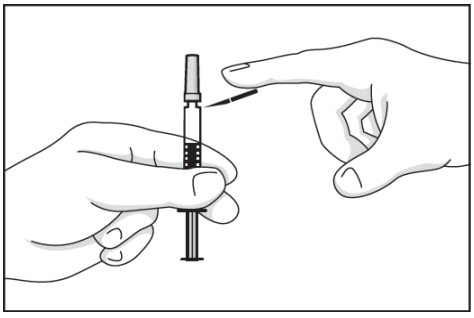
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik van innohep wegwerpspuiten

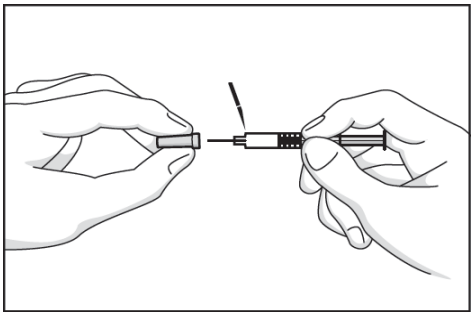
De luchtbel hoort in de spuit! Deze dient u NIET te verwijderen.
Was uw handen voordat u het geneesmiddel injecteert. Maak de huid met ontsmettingsalcohol schoon rond de injectieplaats en laat drogen.
Subcutane injectie van innohep moet volgens de volgende stappen worden uitgevoerd:



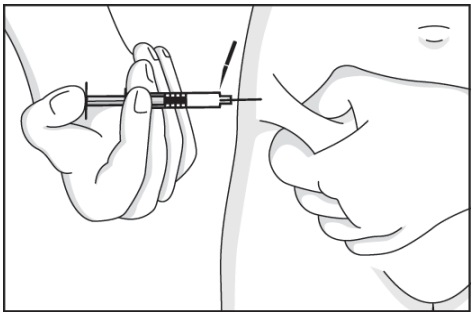
1. Open het buisje door het gekleurde deksel volledig naar achteren te buigen en neem de spuit eruit.



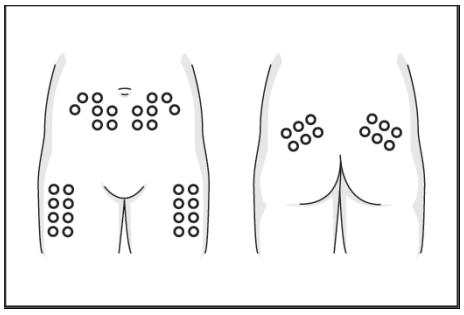
2. Buig het veiligheidsklepje weg van het grijze beschermdopje op de naald.



3. Verwijder het grijze beschermdopje zonder de naald te buigen. Verminder de hoeveelheid vloeistof in de spuit tot aan de dosis voorgeschreven door uw arts. Verwijder de oplossing door op de zuiger te duwen, zonder daarmee de luchtbel te verwijderen. Trek de zuiger niet terug en druk de luchtbel niet uit de spuit. Voor het injecteren: indien de luchtbel niet op de goede plaats zit, tik dan zachtjes tegen de spuit totdat de luchtbel zich boven de vloeistofspiegel bevindt.

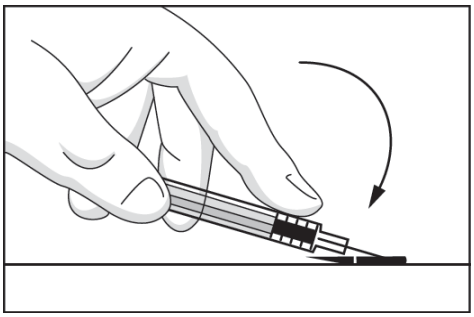


4. Neem een huidplooi losjes tussen duim en wijsvinger van de ene hand en steek met de andere hand de naald verticaal in de huidplooi, dit wil zeggen loodrecht ten opzichte van de huid.

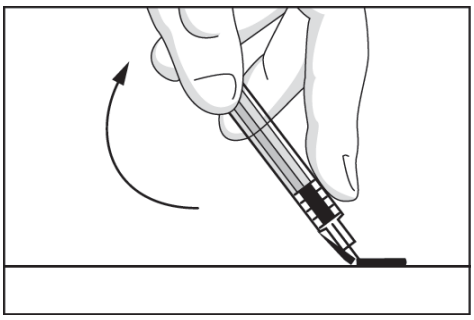


5. Injecteer langzaam de vereiste dosis in het vetweefsel van bijvoorbeeld de buikhuid, de buitenzijde van de dij, onderrug of bovenarm. Wacht enkele seconden om de oplossing de tijd te geven om zich te verdelen voordat u de naald verwijdert en de huidplooi loslaat.

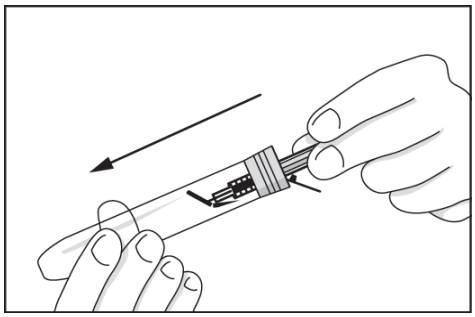
6. Veeg eventueel bloed af met een doekje – wrijf niet. Kies de volgende keer een andere injectieplaats (bijvoorbeeld beurtelings aan de linker- en de rechterkant van de buik).



7. Buig het veiligheidsklepje terug naar zijn oorspronkelijke positie zodanig dat het zich nu onder de naald bevindt. Duw vervolgens het veiligheidsklepje plat tegen een hard oppervlak naar beneden toe totdat de naald in het klepje geblokkeerd zit.



8. U kunt de gebruikte spuit in het buisje plaatsen met de naald naar beneden of u kunt de gebruikte spuit in een naaldencontainer steken. De spuit is nu beveiligd en het buisje of de naaldencontainer kan doorgegeven worden aan het ziekenhuis of apotheker ter vernietiging.



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

LEO Pharma B.V.
Delflandlaan 1
1062EA Amsterdam
Tel: +31 (0)20 510 41 41
Fax: +31 (0)20 510 41 42
e-mail: leo-pharma.nl@leo-pharma.com

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

innohep 3.500 IE anti-Xa/0,35 ml, oplossing voor injectie RVG 14781
innohep 4.500 IE anti-Xa/0,45 ml, oplossing voor injectie RVG 22478

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
RVG 14781: 20 mei 1992
RVG 22478: 6 juli 1999

Datum van laatste verlenging:
RVG 14781: 20 mei 2017
RVG 22478: 6 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 5.1 en 5.2: 20 oktober 2024