

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

innohep[®] 2500 anti-Xa IU injektioneste, liuos, kerta-annosruiskussa
innohep[®] 3500 anti-Xa IU injektioneste, liuos, kerta-annosruiskussa
innohep[®] 4500 anti-Xa IU injektioneste, liuos, kerta-annosruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tintsapariinatrium 10 000 anti-Xa IU/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
natrium (yhteensä < 23 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, kerta-annosruiskussa
Valmisteen kuvaus: väritön tai oljenvärisen, kirkas ja sakaton neste kerta-annosruiskussa

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimoperäisten tromboembolioiden profylaksia aikuisille leikkauspotilaille, erityisesti ortopedisten ja onkologisten tai yleiskirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Laskimotromboemboolian profylaksia aikuisille potilaille, jotka ovat vuodepotilaina akuutin sairauden kuten sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vakavan infektion, aktiivisen syövän tai reumataudin vuoksi.

Hyytymien ehkäisy elimistön ulkopuolisessa verenkierrössä hemodialyysin ja hemofiltration aikana aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tromboosiprofylaksia aikuisille:
Annostus on injektio ihon alle.

Leikkauspotilaat, joilla laskimotromboemboolian riski on kohtalainen: annetaan 3500 anti-Xa IU ihon alle injektiona 2 tuntia ennen leikkausta ja sen jälkeen 3500 anti-Xa IU ihon alle kerran päivässä niin kauan kuin potilalla katsotaan olevan riski laskimotromboembooliaan.

Leikkauspotilaat, joilla laskimotromboemboolian riski on suuri, esimerkiksi ortopedisen tai onkologisen kirurgian yhteydessä: annetaan 4500 anti-Xa IU ihon alle 12 tuntia ennen leikkausta ja sen jälkeen niin kauan kuin potilalla katsotaan olevan riski laskimotromboembooliaan.

Vuodepotilaat, joilla on akuutti sairaus:

potilaat, joilla laskimotromboemboolian riski on kohtalainen annetaan 3500 anti-Xa IU ihon alle kerran päivässä. Potilaat, joilla laskimotromboemboolian riski on suuri annetaan 4500 anti-Xa IU ihon alle

kerran päivässä. Annostusta jatketaan niin kauan kuin potilalla katsotaan olevan riski laskimotromboemboliaan.

Neuraksiaalinen anestesia

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa neuraksiaalista anestesiaa tai lannepistoa potilaille, jotka saavat profylaktisia annoksia innohep-valmistetta, ks. kohta 4.4 Neuraksiaalinen anestesia. Jos neuraksiaalista anestesiaa suunnitellaan tulee profylaktisen annoksen ja neulan tai katetrin asettamisen välillä tulisi olla vähintään 12 tunnin varoaika. Seuraavaa innohep-annosta ei saa antaa ennen kuin spinaalianestesiasta tai katetrin poistosta on kulunut vähintään 4 - 6 tuntia. Näin ollen potilaille joille on injisoitu innohep-valmistetta 2 tuntia ennen leikkausta ei pidä tehdä neuraksiaalista anestesiaa tai lannepistoa.

Hemodialyysi ja hemofiltraatio aikuisilla:

Kesto 4 tuntia tai vähemmän:

Dialyysin alussa 2000 - 2500 anti-Xa IU bolusinjektiona.

Kesto yli 4 tuntia:

Dialyysin/filtraation alussa 2500 anti-Xa IU bolusinjektiona ja sen jälkeen 750 anti-Xa IU tunnissa jatkuvana infuusiona.

Annoksen säätäminen:

Bolusannosta voidaan tarvittaessa nostaa tai laskea asteittain 500 anti-Xa IU, kunnes riittävä vaste saavutetaan. Yleensä annos on 2000 – 4500 anti-Xa IU.

Mikäli potilaalle annetaan samanaikaisesti verta tai punasolukonsentraatteja voidaan antaa ylimääräinen bolusinjektio 500 - 1000 anti-Xa IU.

Annostuksen monitorointi:

monitoroinnissa voidaan käyttää plasman anti-Xa aktiviteetin määrittelyä. Plasman anti-Xa-pitoisuuden tulisi olla noin 0,5 anti-Xa IU/ml, kun lääkkeen annosta on kulunut noin tunti.

Vaihtokelpoisuus:

Vaihtokelpoisuus muiden pienimolekyylisten hepariiniainvalmisteiden kesken, ks. 4.4.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Innohep-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminta on arvioitava kreatiniinin puhdistuman perusteella, seerumin kreatiniiniin perustuvaa kaavaa käyttäen.

Käyttöä potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on < 30 ml/min ei suositella, koska annostuksesta näille potilaille ei ole riittävästi tietoa. Saatavissa olevan tiedon perusteella kumuloitumista ei tapahdu potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on suurempi kuin 20 ml/min. Tarvittaessa innohep-hoito voidaan aloittaa näille potilaille mikäli hyödyn arvioidaan olevan riskiä suuremman ja anti-Xa:ta monitoroidaan (ks. kohta 4.4: Munuaisten vajaatoiminta).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille käytetään innohep-valmisteen tavanomaisia annoksia. Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa iäkkäitä potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa, ks. kohdat 4.2: Munuaisten vajaatoiminta ja 4.4: Munuaisten vajaatoiminta.

Paino

Leikkauspotilaille, joilla on hyvin alhainen tai hyvin korkea paino, voidaan vaihtoehtoisesti annostella 50 anti-Xa IU painokiloa kohden kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen annos annetaan leikkauspotilaille ihon alle 2 tuntia ennen leikkausta. Annostelua jatketaan kerran päivässä niin kauan kuin potilaalla katsotaan olevan riisi laskimotromboemboliaan.

Antotapa

Parenteraalisesti annosteltavat valmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua. Valmistetta ei pidä käyttää jos siinä huomataan samentumista tai sakkaa. Neste saattaa säilytyksen aikana muuttua keltaiseksi, mutta se on silti täysin käyttökelpoista.

Tromboosiprofylaksiaassa innohep-lääkehoito annetaan ihonalaisena pistoksena vatsan alueelle, reiden ulkosyrjään tai yläosaan, selän alaosaan tai käsivarteen. Valmistetta ei saa pistää arpien lähelle, napaan tai sen lähelle tai haavoihin.

Pistettäessä vatsan alueelle potilaan tulee olla makuulla tai puoli-istuvassa asennossa ja vaihdella pistoskohtaa oikean ja vasemman puolen välillä. Ruiskussa olevaa ilmakuplaa ei pidä poistaa. Pistos on annettava ihopöimään.

Hemodialyysin yhteydessä innohep annetaan dialyysiaattorin arteriapuolelle tai laskimoon. Dialyysiaattori voidaan huuhdella liuoksella, joka sisältää 500 - 1000 ml isotonista natriumkloridia (9 mg/ml) ja 5000 anti Xa IU/l innohep injektionestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nykyinen tai aiemmin sairastettu immuunivälitteinen, hepariinin aiheuttama trombositopenia (tyyppi II) (ks. kohta 4.4).

Aktiivinen laaja verenvuoto tai laajalle verenvuodolle altistava tila, joka voidaan määrittellä verenvuotona, johon liittyy jokin seuraavista:

- a) ilmenee kriittisellä alueella tai elimessä (esim. intrakraniaalinen, intraspinaalinen, intraokulaarinen, retroperitoneaalinen, intra-artikulaarinen tai perikardiaalinen, intrauteriininen tai intramuskulaarinen lihasaitio-oireyhtymän yhteydessä),
- b) aiheuttaa 20 g/l (1,24 mmol/l) tai suuremman hemoglobiinitason laskun, tai
- c) johtaa kahden tai useamman yksikön kokoveren tai punasolujen siirtoon.

Septinen endokardiitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neuraksiaalinen anestesia

Spinaalihematoomariskin vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa neuraksiaalista anestesiaa tai lannepistoa potilaille, jotka saavat profylaktisia annoksia innohep-valmistetta. Spinaalihematooma voi johtaa pitkittyneeseen tai pysyvään halvaukseen. Profylaktisen annoksen ja neulan tai katettrin asettamisen tai poistamisen välillä tulisi olla vähintään 12 tunnin varoaika. Seuraavaa innohep-annosta ei saa antaa ennen kuin spinaalianestesiasta tai katettrin poistosta on kulunut vähintään 4 - 6 tuntia. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti neurologisen vamman oireiden varalta.

Verenvuoto

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski (ks. kohta 4.3.). Samanaikaista käyttöä verihiihtaleiden toimintaan tai hyytymisjärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa pitää joko välttää tai monitoroida tarkasti (ks. kohta 4.5).

Lihakseen annettavat injektiot

innohep-valmistetta ei saa antaa lihakseen, vaan se annostellaan ihonalaisesti. Hematoomariskin vuoksi lihakseen annettavia injektioita pitää välttää innohep-hoidon aikana.

Hepariinin aiheuttama trombosytopenia

Verihiutalearvot pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja tämän jälkeen säännöllisesti vasta-ainevälitteisestä hepariinin aiheuttamasta trombosytopeniariskistä (tyyppi II) johtuen. innohep-valmisteen käyttö pitää keskeyttää heti vasta-ainevälitteisen, hepariinin aiheuttaman trombosytopenian (tyyppi II) ilmetessä (ks. 4.3 ja 4.8). Verihiutaleiden määrä normalisoituu yleensä 2-4 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Hyperkalemia

Hepariinivalmisteet voivat vähentää lisämunuaisen aldosteronieritystä johtaen hyperkalemiaan, erityisesti potilailla, joilla on diabetes mellitus, krooninen munuaisten vajaatoiminta, aiemmin alkanut metabolinen asidoosi, kohonneet veren kaliumarvot tai jotka käyttävät kaliumia säästäviä lääkkeitä. Hyperkalemian riski voi kasvaa myös pitkään jatkuneen innohep-hoidon aikana. Riskipotilaiden veren kaliumarvot mitataan ennen innohep-hoidon aloittamista ja kaliumarvoja seurataan säännöllisesti. Hepariinin käyttöön liittyvä hyperkalemia on yleensä ohimenevä, kun innohep-hoito keskeytetään. Jos innohep-hoito on elintärkeää, muita vaihtoehtoja on harkittava (esimerkiksi kaliumin saannin vähentäminen, toisten kaliumtasapainoon vaikuttavien lääkkeiden käytön lopettaminen).

Sydämen tekoläpät

Hoidon epäonnistumisia on raportoitu hoidettaessa sydämen tekoläppäpotilaita täydellä innohep-annostuksella ja muilla pienimolekyylisillä hepariinivalmisteilla. innohep-valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Käyttöä potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on < 30 ml/min ei suositella, koska annostuksesta näille potilaille ei ole riittävästi tietoa. Saatavissa olevan tiedon perusteella kumulaatiota ei tapahdu potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma on suurempi kuin 20 ml/min. Tarvittaessa innohep-hoitoa voidaan harkita mikäli hyödyn arvioidaan olevan riskiä suuremman ja anti-Xa:ta monitoroidaan (ks. kohta 4.2). Vaikka anti Xa:n monitorointi soveltuu innohepin farmakodynaamisen vaikutuksen mittaamiseen, sen perusteella ei voi luotettavasti ennustaa potilaan verenvuotoriskiä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt (ks. kohta 4.4 Munuaisten vajaatoiminta). Tämän vuoksi on oltava varovainen hoidettaessa iäkkäitä potilaita innohep-valmisteella.

Vaihtokelpoisuus

Farmakokineettisistä ja biologisen aktiivisuuden eroista johtuen pienimolekyylisiä hepariinivalmisteita ei pidä vaihtaa toisiinsa. Erityisesti pitkäaikaiskäytössä vaihto toiseen vaihtoehtoiseen pienimolekyyliseen hepariinivalmisteeseen on tehtävä varovaisuutta ja valmisteiden annostusohjeita noudattaen.

Apuaineisiin liittyvät varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeet, jotka vaikuttavat verihiutaleiden toimintaan tai hyytymisjärjestelmään saattavat samanaikaisesti käytettynä tehostaa innohep-valmisteen antikoagulanttivaikutusta. Tällaisia ovat esim. verihiutaleiden aggregaation estäjät (esimerkiksi asetyyliisalisyylihappo ja muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet), trombolyyttiset aineet, K-vitamiiniantagonistit, aktivoitu proteiini C, suorat Xa ja IIa estäjät. Maimittuja yhdistelmiä pitää välttää tai hoitoa niillä on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten antikoagulanttihoito vaatii erikoislääkärin hoitoa.

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät viittaa suoraan tai epäsuoraan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3.).

Tulokset yli 2200 raskaustapauksesta eivät osoita tintapariinin aiheuttavan epämuodostumia tai toksisia vaikutuksia sikiön/vastasyntyneen terveydelle. Tintapariini ei läpäise istukkaa. innohep-valmistetta voidaan käyttää kaikkien raskauskolmannesten aikana, jos se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi.

Epiduraalinen anestesia

Spinaalilemmatoomariskin vuoksi innohep-valmisteen hoitoannokset (175 IU/kg) ovat vasta-aiheisia potilailla, jotka saavat neuraksiaalisen anestesian. Sen vuoksi raskaana olevien naisten epiduraalianestesia voidaan toteuttaa vasta kun vähintään 24 tuntia on kulunut innohep-valmisteen hoitoannoksen antamisesta. Profylaktisia annoksia voi käyttää, edellyttäen, että innohep-annoksen ja neulan tai katetrin asettamisen välillä on vähintään 12 tunnin varoaika.

Raskaana olevat naiset, joilla on sydämen keinoläppä

Hoidon epäonnistumisia on raportoitu hoidettaessa raskaana olevia sydämen tekoläppäpotilaita täydellä innohep-annostuksella ja muilla pienimolekyylisillä hepariineilla. innohep-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille, joilla on sydämen tekoläppä.

Imetys

Eläinkokeet osoittavat, että innohep-valmisteen erityis rintamaitoon on vähäistä.

Tietoja tintapariinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole käytettävissä. Vaikka pienimolekulaaristen hepariinin oraalin imeytyminen on epätodennäköistä, riskiä imeväisikäisen lapsen kohdalla ei voida poissulkea. Laskimotromboemboliariskin potilailla vaara on erityisen korkea kuuden ensimmäisen viikon aikana synnytyksestä. Sen vuoksi on tärkeää arvioida, keskeytetäänkö imetys vai innohep-valmisteen käyttö ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja innohep-hoidon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

innohep-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia koskien hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

innohep-valmisteella ei ole mitään tai juuri mitään vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat verenvuotokomplikaatiot, verenvuodosta johtuva anemia ja injektiokohdan reaktiot.

Verenvuotoa voi esiintyä eri elimissä ja vuodon vaikeusaste voi vaihdella.

Komplikaatioita voi esiintyä varsinkin korkeiden annosten yhteydessä. Vaikka laajat verenvuodot ovat harvinaisia, kuolemaa tai pysyvää haittaa on raportoitu joissain tapauksissa.

Vasta-ainevälihteistä hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (tyyppi II) voi esiintyä laajemmin 5 - 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta. Sen lisäksi nopeaa trombosytopenian puhkeamista on kuvattu potilailla, jotka ovat aikaisemmin altistuneet hepariinille. Vasta-ainevälihteiseen hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (tyyppi II) voi liittyä valtimo- ja laskimotukos. innohep-valmisteen käyttö pitää keskeyttää kaikissa vasta-ainevälihteisissä hepariinin aiheuttamissa trombosytopeniatapauksissa (ks. kohta 4.4).

Harvinaisissa tapauksissa innohep-valmiste voi aiheuttaa hypoaldosteronismista johtuvaa hyperkalemiaa. Potilaat, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, ovat riskiryhmässä (ks. kohta 4.4).

Hoidon yhteydessä voi joskus esiintyä vakavia allergisia reaktioita. Näitä voivat olla harvinaiset ihonekroositapaukset, toksinen ihon eruptio (esimerkiksi Stevens-Johnson oireyhtymä), angioedeema ja anafylaksia. innohep-valmisteen käyttö pitää välittömästi keskeyttää, jos on pienikin epäily vakavasta reaktiosta.

Haittavaikutusten esiintyvyyden arviointi perustuu kliinisten tutkimusten yhdistettyyn analyysiin ja spontaaniin raportointiin.

Haittavaikutukset on luetteloitu MedDRA SOC -luokituksen mukaisesti ja yksittäiset haittavaikutukset on listattu yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmän raportoidusta. Jokaisessa luokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

Yleinen $\geq 1/100$ ja $< 1/10$

Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$

Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$

Veri ja imukudos	
Yleinen $\geq 1/100$ ja $< 1/10$	Anemia (mukaan lukien hemoglobiinin alenema)
Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$	Trombosytopenia (tyyppi I) (mukaan lukien verihutaleiden määrän lasku)
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Hepariinin aiheuttama trombosytopenia (tyyppi II) Trombosytoosi
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$	Yliherkkyys
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Hyperkalemia
Verisuonisto	
Yleinen $\geq 1/100$ ja $< 1/10$	Verenvuodot Hematooma
Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$	Mustelma, ekkymoosi ja purppura
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$	Kohonneet maksaentsyymiarvot (mukaan lukien kohonneet transaminaasit, ALT, AST ja GGT)
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$	Dermatiitti (mukaan lukien allerginen dermatiitti ja rakkulat) Ihottuma Kutina
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Toksisten iho-oireiden puhkeaminen (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä) Ihokuolio Angioedeema Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Osteoporoosi (pitkäaikaishoidon yhteydessä)
Sukupuolielimet ja rinnat	
Harvinainen $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$	Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen $\geq 1/100$ ja $< 1/10$	Injektiopaikan reaktiot (mukaan lukien injektiopaikan hematooma, verenvuoto, kipu, kutina, kyhmy, punoitus ja ekstravasaatio)

Pediatriset potilaat

Markkinoille tulon jälkeen kerätyn ja yhdestä tutkimuksesta saadun rajallisen tiedon perusteella valmisteen haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla vaikuttaa olevan samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Verenvuoto on yleisin yliannostukseen liittyvä komplikaatio. innohep-valmisteen lyhyen puoliintumisaajan johdosta (ks. kohta 5.2), pienet verenvuodot voidaan hoitaa innohep-valmisteen käytön keskeyttämisellä. Vakavat verenvuodot voivat vaatia antidootin, protamiinisulfaatin, antamista. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniiryhmä, ATC-koodi: B01AB10

Vaikutusmekanismi

Tintsapariinatrium on siasta valmistetusta hepariinista entsyymattisen depolymeroinnin avulla saatu pienimolekyylinen hepariini, jonka anti-Xa/anti-IIa suhde on 1,5 - 2,5. Kuten konventionaalinen hepariini, tintsapariinatrium estää antitrombiini III:n välityksellä eri hyytymistekijöiden, ennen kaikkea tekijän Xa vaikutusta.

Tintsapariinatriumin biologinen aktiivisuus on standardoitu nykyisten "matalan molekyyllipainon hepariinien kansainvälisten standardien" mukaisesti ja ilmaistu anti-Xa:n kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Tintsapariinatriumin anti-Xa-aktiivisuus on vähintään 70 ja enintään 120 IU/mg.

Tintsapariinatriumin anti-IIa-aktiivisuus on noin 55 IU/mg. Tintsapariinatriumin molekyyllipaino on keskimäärin 6500 Daltonia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tintsapariinin antitrombiiniaktiivisuus (anti-IIa) on korkea, anti-Xa/anti-IIa-suhde on alhainen ja trombiinin muodostumisen esto on lähes yhtä voimakas kuin fraktioimattoman hepariinin. Anti-Xa/IIa-aktiivisuuden lisäksi potilailla on todettu kudostekijätien estäjän (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) induktio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimotromboemolian ennaltaehkäisy keskiuuren riskin leikkauksissa

Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 1290 yleiskirurgista leikkausta läpikäyvää potilasta, potilaat jaettiin satunnaisesti ryhmiin, jotka saivat syvän laskimotromboosin (SLT) ehkäisemiseksi joko kaksi annosta tintsapariinia (2500 IU; n = 431 tai 3500 IU; n = 430) tai 5000 IU:n bolusannoksen hepariinia (n = 429). Leikkaustyyppi oli enimmäkseen vatsakirurginen

(71 %), gynekologinen (13 %) ja urologinen (10 %), ja 57 % kaikista potilaista oli yli 60-vuotiaita. Hoidot annettiin ihon alle 2 tuntia ennen leikkausta, ja niitä jatkettiin 7 - 10 päivän ajan, ja potilaat, jotka tarvitsivat pitkäaikaista profylaksiaa, jatkoivat hepariinia 10 päivän jälkeen. Laskimotukoksen esiintyvyys ennen 8. päivää oli 3,7 % (2500 IU), 1,6 % (3500 IU) ja 1,6 % (hepariini). Yhden kuukauden seuranta-aikana pinnallisen ja/tai syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus oli merkittävästi suurempi 2500 IU:n tintsapariiniryhmässä (6 %) verrattuna 3500 IU:n ryhmään (2,6 %) ja hepariiniryhmään (3,5 %). Kaikenlaisia verenvuotoja esiintyi noin 10 prosentilla kustakin ryhmästä sairaalassaoloaikana ja 3 prosentilla kotiutumisen jälkeen ja 1 kuukauden kuluttua ilman tilastollisesti merkitseviä eroja kolmen ryhmän välillä.

Laskimotromboemolian ennaltaehkäisy korkean riskin leikkauksissa

Satunnaistetussa, kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 440 lonkan tekonivelleikkauksen läpikäynyttä potilasta, potilaat jaettiin satunnaisesti ryhmiin, jotka saivat joko enoksapariinia (4000 IU kerran päivässä) tai tintsapariinia (4500 IU kerran päivässä) 15 päivän ajan, ja ensimmäinen injektio annettiin 12 tuntia ennen leikkausta. Laskimotukoksen esiintyvyys oli 20,1 % (44/219) enoksapariinipotilailla ja 21,7 % (48/221) tintsapariinipotilailla. Proksimaalista laskimotukosta esiintyi 10,5 %:lla (23/219) enoksapariinipotilaista ja 9,5 %:lla (21/221) tintsapariinipotilaista. Vakavia verenvuotoja havaittiin vain leikkaushaavan yhteydessä (4 potilasta enoksapariiniryhmässä ja 2 potilasta tintsapariiniryhmässä). Ei-vakavaa verenvuotoa esiintyi 21 potilaalla enoksapariiniryhmässä ja 13 potilaalla tintsapariiniryhmässä.

Profylaksia hemodialyysipotilailla

Avoimessa pitkäaikaistutkimuksessa, johon sisältyi 1429 hemodialyysihoitojaksoa 52 potilaalla, todettiin, että tromboosia ei esiintynyt lainkaan tai se oli minimaalista 92,8 prosentissa (1326/1 429) ja että antikoagulaatiovaikutus oli tyydyttävä 96 prosentissa (1370/1 427) hoitojaksoista, kun tintsapariinia annettiin yhtenä bolusannoksena. Keskimääräinen tintsapariiniannos oli 2139 IU ensimmäisten hoitojen aikana ja 2186 IU tutkimuksen viimeisten hoitojen aikana. Verenvuotoja iholla tai limakalvoilla havaittiin 27:ssä dialyysihoidossa 1408:sta (1,9 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Perustuen anti-Xa-aktiivisuuteen ihonalaisen annostelun jälkeen, absoluuttinen hyväksikäytettävyys on noin 90 % ja maksimaalinen anti-Xa-aktiivisuus saavutetaan 4 - 6 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on noin 3,7 tuntia.

Tintsapariinatrium metaboloituu vähäisessä määrin maksassa depolymerisaation kautta ja erittyy munuaisten kautta muuttumattomana tai lähes muuttumattomana.

Erityiset potilasryhmät

Raskaana olevat naiset

Tintsapariinin farmakokineettistä toimintaa on tutkittu raskaana olevilla naisilla. Tiedot 55 raskaana olevan naisen peräkkäisestä farmakokineettisestä seurannasta osoittavat, että farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa ei-raskaana olevien naisten farmakokineettisistä ominaisuuksista.

Munuaisten vajaatoiminta

Tintsapariinin keskimääräinen molekyylipaino on korkea, ja on olemassa kliinistä ja prekliinistä näyttöä tintsapariinin merkittävästä ei-renaalisesta eliminaatiosta.

Dialyysipotilaille annetun laskimonsisäisen bolusinjektion havaittu puoliintumisaika on lyhyempi kuin terveille vapaaehtoisille ihon alle annettuna (noin 2,5 tuntia verrattuna noin 3,7 tuntiin).

Avoimessa, satunnaistetussa, farmakokineettisessä vertailututkimuksessa tutkittiin, tapahtuiko akkumulaatiota tintsapariinin (4500 IU) tai enoksapariinin (4000 IU) toistuvien päivittäisten ennaltaehkäisevien annosten (8 päivän ajan) jälkeen iäkkäillä potilailla (> 75 vuotta), joilla oli munuaisten vajaatoiminta (CrCl: 20 - 50 ml/min) ja ruumiinpaino < 65 kg. Analyysiin otettiin mukaan 55 potilasta. Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuus lisääntyi merkittävästi enoksapariiniryhmässä (0,55:stä 1. päivänä 0,67:ään 8. päivänä; $p < 0,001$), mutta ei tintsapariiniryhmässä (0,44:stä 1. päivänä 0,46:een 8. päivänä; $p = 0,296$). VTE-tapahtumia ei esiintynyt. Tintsapariiniryhmässä esiintyi viisi

verenvuototapausta, joista kaksi oli vakavia, ja enoksapariiniryhmässä neljä verenvuototapausta, joista yksi oli vakava.

Prospektiivisessa havainnointi- ja moniannostutkimuksessa arvioitiin tintsapariinin bioakkumulaatiota. Tutkimukseen osallistui 28 sairaalapotilasta, joille oli määrätty tintsapariinia ei-kirurgista tromboosiprofylaksiaa varten ja joiden arvioitu glomerulussuodatusnopeus oli ≤ 30 ml/min/1,73 m² (keskimääräinen eGFR lähtötilanteessa 20 ml/min/1,73 m²). Potilaat saivat 3500 IU kerran vuorokaudessa, ja annosta vähennettiin 2500 IU:aan kerran vuorokaudessa, jos heidän ruumiinpainonsa oli < 40 kg, tai nostettiin 4500 IU:aan kerran vuorokaudessa, jos BMI oli ≥ 30 kg/m². Anti-Xa-pitoisuuksien mediaanihuippu (vaihteluväli) neljännen tunnin kohdalla 2. päivänä mitattuna oli 0,07 (0-0,24) IU/ml, 5. päivänä 0,11 (0,07-0,25) IU/ml ja 8. päivänä 0,09 (0,07-0,31) IU/ml. Anti-Xa-huippupitoisuudet eivät lisääntyneet tilastollisesti merkitsevästi päivän 2 ja päivän 5 välillä. Anti-Xa-huippupitoisuuksien vaihteluväli oli verrattavissa aiemmin julkaistuihin tietoihin kirurgisista potilaista, joiden munuaisten toiminta oli normaali ja jotka saivat 3500 IU tintsapariinia. Kaikki anti-Xa-huiput pysyivät alle arvon 0,4 IU/ml, eikä anti-Xa:n vähimmäispitoisuuksia ollut havaittavissa, mikä osoittaa, ettei bioakkumulaatiota esiinny. Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt tromboottisia komplikaatioita tai vakavia verenvuototapahtumia.

Pediatriiset potilaat

Tintsapariinin käytöstä saatujen alustavien tulosten mukaan tintsapariinin puhdistuma on nopeampi nuoremmilla lapsilla, mukaan lukien vauvat ja vastasyntyneet. Tästä johtuen nuoremmat lapset saattavat tarvita suuremman annoksen kuin vanhemmat lapset. Saatavilla oleva tieto ei ole kuitenkaan riittävä annostussuosituksen antamiseksi, ks. kohta 4.2.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hepariinit eivät yleensä ole kovin toksisia, ei myöskään innohep. Tämä on todettu toksisuus- ja mutageenisuuskokeissa. Ainoa merkittävä löydös oli erittäin suurten subkutaanisten annosten aiheuttama injektiokohdan paikallinen verenvuoto.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta. Ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Lasinen kerta-annosruisku (väritön, Ph.Eur. tyyppi I, silikonisoitu), jossa mäntä klorobutyylikumia, neulan suojakorkki styreenibutadieenikumia ja turvapidike käytetylle neulalle.

Pakkauskoost;

2500 anti-Xa IU kerta-annosruiskut, 10 x 0,25 ml

3500 anti-Xa IU kerta-annosruiskut, 10 x 0,35 ml

4500 anti-Xa IU kerta-annosruiskut, 10 x 0,45 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2500 anti-Xa IU: 12398
3500 anti-Xa IU: 33265
4500 anti-Xa IU: 33266

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.04.1997/28.02.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

innohep[®] 2500 anti-Xa IU, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
 innohep[®] 3500 anti-Xa IU, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
 innohep[®] 4500 anti-Xa IU, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tinzaparinnatrium 10 000 anti-Xa IU/ml

Hjälpämnen vars verkan är känd:

natrium (< 23 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Produktbeskrivning: färglös eller halmfärgad, klar och fällningsfri vätska i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax för venös tromboembolism för vuxna operationspatienter, särskilt i samband med ortopediska och onkologiska eller allmänkirurgiska ingrepp.

Profylax för venös tromboembolism för vuxna patienter som är sängliggande till följd av akut sjukdom såsom hjärtsvikt, andningssvikt, svår infektion, aktiv cancer eller reumatisk sjukdom.

Förebyggande av koagulering i blodcirkulation utanför kroppen vid hemodialys och hemofiltration för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Trombosprofylax för vuxna:

Doseringen är en subkutan injektion.

Operationspatienter med måttlig risk för venös tromboembolism: Ge 3500 anti-Xa IU subkutant som injektion 2 timmar före operationen och därefter 3500 anti-Xa IU subkutant en gång om dagen så länge som patienten anses löpa risk för venös tromboembolism.

Operationspatienter med stor risk för venös tromboembolism, till exempel i samband med ortopedisk eller onkologisk kirurgi: Ge 4500 anti-Xa IU subkutant 12 timmar före operationen och därefter så länge som patienten anses löpa risk för venös tromboembolism.

Sängliggande patienter med en akut sjukdom:

patienter med måttlig risk för venös tromboembolism ges 3500 anti-Xa IU subkutant en gång om dagen. Patienter med stor risk för venös tromboembolism ges 4500 anti-Xa IU subkutant en gång om dagen. Doseringen fortgår så länge som patienten anses löpa risk för venös tromboembolism.

Neuraxial anestesi

Iaktta försiktighet vid administration av neuraxial anestesi eller lumbalpunktion för patienter som får profylaktiska doser av innohep, se avsnitt 4.4 Neuraxial anestesi. Om neuraxial anestesi planeras bör karenstiden mellan den profylaktiska dosen och införing av nål eller kateter vara minst 12 timmar. Följande innohep-dos ska inte ges innan det har gått minst 4–6 timmar sedan spinalanestesi eller avlägsnande av kateter. Det betyder att det på patienter som har injicerats med innohep 2 timmar före operation inte ska göras neuraxial anestesi eller lumbalpunktion.

*Hemodialys och hemofiltration hos vuxna:**Varaktighet 4 timmar eller mindre:*

I början av dialysen 2000–2500 anti-Xa IU som bolusinjektion.

Varaktighet över 4 timmar:

I början av dialysen/filtrationen 2500 anti-Xa IU som bolusinjektion och därefter 750 anti-Xa IU i timmen som kontinuerlig infusion.

Dosreglering:

Bolusdosen kan vid behov ökas eller minskas stegvis med 500 anti-Xa IU, tills tillräckligt svar erhålls. I regel är dosen 2000–4500 anti-Xa IU.

Om patienten samtidigt får blod eller koncentrat av röda blodkroppar kan en extra bolusinjektion 500–1000 anti-Xa IU ges.

Monitorering av doseringen:

Vid monitorering kan bestämning av anti-Xa-aktiviteten i plasma användas. Anti-Xa-koncentrationen i plasma bör vara cirka 0,5 anti-Xa IU/ml när det har gått cirka en timme från administration av läkemedlet.

Utbytbarhet:

För utbytbarhet med andra lågmolekylära heparinprodukter, se avsnitt 4.4.

Speciella patientgrupper*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för innohep för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Vid misstänkt nedsatt njurfunktion ska njurfunktionen bedömas baserat på kreatininclearance, med hjälp av en formel som baseras på kreatinin i serum.

Användning på patienter vars kreatininclearance är < 30 ml/min rekommenderas inte, eftersom det inte finns tillräckligt mycket information om doseringen hos sådana patienter. Utifrån tillgängliga data sker ingen kumulation hos patienter vars kreatininclearance är större än 20 ml/min. Vid behov kan behandling med innohep påbörjas för sådana patienter om nyttan bedöms vara större än risken och anti-Xa monitoreras (se avsnitt 4.4: Nedsatt njurfunktion).

Äldre population

För äldre patienter används sedvanliga doser av innohep. Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre patienter med nedsatt njurfunktion. Vid misstänkt nedsatt njurfunktion, se avsnitten 4.2: Nedsatt njurfunktion och 4.4: Nedsatt njurfunktion.

Vikt

För operationspatienter som har en mycket låg eller hög kroppsvikt kan man alternativt dosera 50 anti-Xa IU per vikt kilo en gång om dygnet. Den första dosen ges till operationspatienter subkutant 2 timmar före operation. Doseringen fortsätter en gång om dagen så länge som patienten anses löpa

risk för venös tromboembolism.

Administreringssätt

Produkter som doseras parenteralt ska granskas visuellt före dosering. Om grumlighet eller fällningar konstateras ska produkten inte användas. Vätskan kan bli gul under förvaring, men den är fortfarande helt användbar.

Vid trombosprofylax ges behandling med innohep som en subkutan injektion i magområdet, på utsidan av eller upptill på låret, nertill på ryggen eller på armen. Produkten får inte injiceras nära ärr, i eller i närheten av naveln eller i sår.

Vid injektion i magområdet ska patienten vara liggande eller i halvsittande ställning och injektionsstället ska alterneras mellan den högra och vänstra sidan. Luftbubblan i sprutan ska inte avlägsnas. Injektionen ska ges i ett hudveck.

I samband med hemodialys ges innohep på dialysatorns artärsida eller i ven. Dialysatorn kan sköljas med en lösning som innehåller 500–1000 ml isotonisk natriumklorid (9 mg/ml) och 5000 anti-Xa IU/l innohep-injektionsvätska.

4.3 Kontraindikationer

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

Nuvarande eller tidigare immunförmedlad trombocytopeni (typ II) orsakad av heparin (se avsnitt 4.4).

Aktiv omfattande blödning eller tillstånd som exponerar för omfattande blödning och som kan definieras som en blödning förknippad med något av följande:

- a) framträder i ett kritiskt område eller organ (t.ex. intrakraniellt, intraspinalt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt, intrauterint eller intramuskulärt i samband med kompartmentsyndrom),
- b) orsakar en sänkning av hemoglobinnivån med 20 g/l (1,24 mmol/l) eller mer, eller
- c) leder till transfusion av två eller fler enheter helblod eller röda blodkroppar.

Septisk endokardit.

4.4 Varningar och försiktighet

Neuraxial anestesi

På grund av risken för spinalhematom ska försiktighet iakttas vid administration av neuraxial anestesi eller lumbalpunktion för patienter som får profylaktiska doser av innohep. Ett spinalhematom kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Karenstiden mellan den profylaktiska dosen och införing eller avlägsnande av nål eller kateter bör vara minst 12 timmar. Följande innohep-dos ska inte ges innan det har gått minst 4–6 timmar sedan spinalanestesi eller avlägsnande av kateter. Patienterna ska övervakas noga med avseende på symtom på neurologisk skada.

Blödning

Försiktighet ska iakttas vid vård av patienter med en förhöjd blödningsrisk (se avsnitt 4.3). Samtidig användning med läkemedel som påverkar trombocyternas funktion eller koaguleringsystemet ska antingen undvikas eller monitoreras noga (se avsnitt 4.5).

Intramuskulära injektioner

innohep får inte ges intramuskulärt, utan den administreras subkutan. På grund av hematomrisken ska intramuskulära injektioner undvikas under behandling med innohep.

Heparininducerad trombocytopeni

Trombocytvärdena ska fastställas innan behandlingen påbörjas och därefter regelbundet på grund av risken för antikroppsmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) Användningen av innohep ska avbrytas genast om antikroppsmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) framträder (se

4.3 och 4.8). Mängden trombocyter normaliseras i regel inom 2–4 veckor efter att behandlingen avslutas.

Hyperkalemi

Heparinprodukter kan minska utsöndringen av aldosteron i binjuren, vilket kan leda till hyperkalemi framför allt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt, tidigare manifestation av metabol acidosis, förhöjda kaliumvärden i blodet eller personer som använder kaliumsparande läkemedel. Risken för hyperkalemi kan även växa under långvarig behandling med innohep. Kaliumvärdena hos riskpatienter mäts före påbörjande av innohep-behandling och kaliumvärdena följs regelbundet. Hyperkalemi med anknytning till heparinanvändning är i regel övergående när behandlingen med innohep avbryts. Om behandlingen med innohep är livsviktig ska andra alternativ övervägas (till exempel minskat kaliumintag, avslutande av andra läkemedel som påverkar kaliumbalansen).

Hjärtklaffsprotoser

Misslyckade behandlingar har rapporterats vid behandling av patienter med hjärtklaffsprotoser med full innohep-dosering och andra lågmolekylära heparinprodukter. Användning av innohep rekommenderas inte för denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Användning på patienter vars kreatininclearance är < 30 ml/min rekommenderas inte, eftersom det inte finns tillräckligt mycket information om doseringen hos sådana patienter. Utifrån tillgängliga data sker ingen kumulation hos patienter vars kreatininclearance är större än 20 ml/min. Vid behov kan behandling med innohep övervägas för sådana patienter om nyttan bedöms vara större än risken och anti-Xa monitoreras (se avsnitt 4.2). Även om monitoreringen av anti-Xa lämpar sig för mätning av den farmakodynamiska effekten av innohep kan den inte tillförlitligt förutse blödningsrisken hos patienten.

Äldre population

Njurfunktionen hos äldre patienter kan vara nedsatt (se avsnitt 4.4 Nedsatt njurfunktion). Därför krävs försiktighet vid behandling av äldre patienter med innohep-injektionsvätska.

Utbytbarhet

På grund av farmakokinetiska skillnader och skillnader i den biologiska aktiviteten kan lågmolekylära heparinprodukter inte bytas ut mot varandra. Framför allt vid långvarig användning ska byte till en alternativ lågmolekylär heparinprodukt göras med iakttagande av försiktighet och i enlighet med doseringsanvisningarna för produkterna.

Varningar beträffande hjälpämnen

Det här läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, det vill säga produkten kan anses vara ”natriumfri”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig användning av läkemedel som påverkar trombocyternas funktion eller koaguleringsystemet kan den antikoagulerande effekten hos innohep förstärkas. Sådana läkemedel är t.ex. trombocyt aggregationshämmare (till exempel acetylsalicylsyra och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), trombolytiska medel, K-vitaminantagonister, aktiverat protein C, direkta Xa- och IIa-hämmare. Nämnade kombinationer ska undvikas, alternativt ska behandling med dessa följas noga (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Antikoagulantibehandling av gravida kvinnor förutsätter vård av specialistläkare.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Resultaten från över 2200 graviditetsfall visar inte att tinzaparin skulle medföra missbildningar eller toxiska effekter på fostrets/den nyföddas hälsa. Tinzaparin går inte igenom moderkakan. innohep kan användas under alla graviditetstrimestrar om det anses vara kliniskt nödvändigt.

Epidural anestesi

På grund av risken för spinalhematom är behandlingsdoserna (175 IU/kg) av innohep en kontraindikation för patienter som får neuraxial anestesi. Därför kan epiduralanestesi ges åt gravida kvinnor först när det har gått minst 24 timmar från att vård dosen av innohep har getts. Profylaktiska doser kan användas under förutsättning att karenstiden mellan innohep-dosen och införing av nål eller kateter är minst 12 timmar.

Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos

Misslyckade behandlingar har rapporterats vid behandling av gravida patienter med hjärtklaffsprotos med full innohep-dosering och andra lågmolekylära heparinprodukter. innohep rekommenderas inte för gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos.

Amning

Djurförsök tyder på att utsöndring av innohep i bröstmjölk är minimal. Det finns inga tillgängliga data om tinzaparin utsöndras i bröstmjölk. Även om det är osannolikt att lågmolekylära hepariner absorberas oralt kan risken för barn i ammande ålder inte uteslutas. För patienter som löper risk för venös tromboembolism är faran som störst under de sex första veckorna efter förlossningen. Därför är det viktigt att bedöma om amningen eller användningen av innohep ska avbrytas med beaktande av nyttan av bröstamning för barnet och nyttan av innohep-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Kliniska försök med avseende på effekterna av innohep på fertiliteten har inte gjorts.

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 oftast rapporterade biverkningarna är blödningskomplikationer, anemi till följd av blödning och reaktioner vid injektionsstället.

Blödning kan förekomma i olika organ och svårighetsgraden av blödningen kan variera. Komplikationer kan förekomma framförallt i samband med stora doser. Även om omfattande blödningar är sällsynta har dödsfall eller bestående men rapporterats i vissa fall.

Antikroppsmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) kan framträda i större grad inom 5–14 dagar efter att behandlingen har påbörjats. Dessutom har snabba utbrott av trombocytopeni beskrivits hos patienter som har exponerats för heparin tidigare. Antikroppsmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) kan vara förknippad med artär- och ventrombos. Användningen av innohep ska avbrytas vid alla fall av antikroppsmedierad heparininducerad trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall kan innohep förorsaka hyperkalemi orsakad av hypoadosteronism. Patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion hör till riskgruppen (se avsnitt 4.4).

I samband med behandlingen kan det ibland förekomma svåra allergiska reaktioner. Sådana är sällsynta fall av hudnekros, toxisk hudruption (till exempel Stevens–Johnsons syndrom), angioödem och anafylax. Användningen av innohep ska omedelbart avbrytas om det föreligger minsta lilla misstanke om en allvarlig reaktion.

Incidensen av biverkningar baseras på en kombinerad analys av kliniska undersökningar och spontan rapportering.

Biverkningarna har förtecknats enligt MedDRA SOC-klassificeringen och enskilda biverkningar har förtecknats enligt förekomst, med de vanligaste biverkningarna först. I varje klass har biverkningarna angetts i sjunkande ordning med avseende på hur svår biverkningen är.

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Anemi (inbegripet lågt hemoglobin)
Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$	Trombocytopeni (typ I) (inbegripet minskat trombocytantal)
Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Heparininducerad trombocytopeni (typ II) Trombocytos
Immunsystemet	
Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Överkänslighet
Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyperkalemi
Blodkärl	
Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Blödningar Hematom
Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Blåmärken, ekkymos och purpura
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Förhöjda leverenzymvärden (inbegripet förhöjda transaminaser, ALT, AST och GGT)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Dermatit (inbegripet allergisk och bullös dermatit) Utslag Klåda
Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Toxiska hudutslag (inbegripet Stevens–Johnsons syndrom) Hudnekros Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Osteoporos (i samband med långvarig behandling)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Reaktioner vid injektionsstället (inbegripet hematom vid injektionsstället, blödning, smärta, klåda, knöl, erytem och extravasation)

Pediatrisk population

Baserat på de begränsade data som erhållits efter lansering på marknaden och från en undersökning verkar produkten ha en liknande biverkningsprofil hos barn och unga som 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 via:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Blödning är den vanligaste komplikationen med anknytning till överdosering. På grund av den korta halveringstiden hos innohep (se avsnitt 5.2) kan små blödningar behandlas genom att avbryta användningen av innohep. Svåra blödningar kan kräva administrering av ett antidot, protaminsulfat. Patienterna måste observeras noga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska läkemedel, 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 tinzaparinantatrium antikoagulerande genom att främja antitrombin III:s hämning av de aktiverade koagulationsfaktorerna, främst faktor Xa.

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

Anti-Xa-aktiviteten i tinzaparinantatrium understiger inte 70 IU/mg och överstiger inte 120 IU/mg. Anti-IIa-aktiviteten för tinzaparinantatrium är ungefär 55 IU/mg. Det karakteristiska värdet av tinzaparinantatriums 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 IU; n = 431 eller 3500 IU; n = 430) eller heparin 5000 IU 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 IU), 1,6 % (3500 IU) och 1,6 % (heparin). Under uppföljningsperioden på 1 månad fanns det en signifikant högre förekomst av ytlig och/eller djup venös trombos i 2500 IU tinzaparingruppen (6 %) jämfört med 3500 IU 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 IU

en gång dagligen) eller tinzaparin (4500 IU 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 hemodialysbehandlingsperioder med 52 patienter visade ingen eller minimal trombosbildning hos 92,8 % (1326/1429) och en tillfredsställande antikoagulationseffekt under 96 % (1370/1427) av behandlingsperioderna när tinzaparin gavs som en enda bolusdos. Genomsnittlig dos av tinzaparin var 2139 IU under de första behandlingarna och 2186 IU under de sista behandlingarna av studien. Blödningar i hud eller slemhinnor sågs vid 27/1408 (1,9 %) av dialys-behandlingarna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Baserat på anti-Xa-aktiviteten efter subkutan dosering är den absoluta tillgängligheten cirka 90 % och den maximala anti-Xa-aktiviteten erhålls inom 4–6 timmar. Halveringstiden för elimination är cirka 3,7 timmar.

Tinzaparin natrium 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 IU) eller enoxaparin (4000 IU) 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 (medelvärde av eGFR vid baslinjen 20 ml/min/1,73 m²). Patienterna fick 3500 IU en gång dagligen, med minskning till 2500 IU en gång dagligen om kroppsvikten < 40 kg eller en ökning till 4500 IU 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) IU/ml, 0,11 (0,07-0,25) IU/ml dag 5 och 0,09 (0,07-0,31) IU/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 IU tinzaparin. Alla anti-Xa-toppvärden förblev under 0,4 IU/ml och anti-Xa-dalvärdena var inte detekterbara, vilket tyder på frånvaro av

bioackumulering. Ingen patient fick trombotiska komplikationer eller allvarliga blödningshändelser.

Pediatrik population

Enligt preliminära data om användningen av tinzaparin är tinzaparinclearance snabbare hos yngre barn, inbegripet bebisar och nyfödda. Av denna orsak kan yngre barn behöva en större dos än äldre barn. Tillgängliga data är emellertid inte tillräckliga för att ge en doseringsrekommendation, se avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hepariner är överlag inte väldigt toxiska och detta gäller även innohep. Detta har konstaterats i toxicitets- och mutagenitetsförsök. Det enda betydelsefulla fyndet var lokal blödning vid injektionsstället orsakad av mycket stora subkutana doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år. Sprutorna är engångssprutor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Det här läkemedlet förutsätter inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av glas (färglös, Ph.Eur. typ I, silikoniserad), kolv av klorobutylgummi, nålens skyddshatt av styrenbutadiengummi och säkerhetshållare för den använda nålen.

Förpackningsstorlekar:

2500 anti-Xa IU förfyllda sprutor, 10 x 0,25 ml

3500 anti-Xa IU förfyllda sprutor, 10 x 0,35 ml

4500 anti-Xa IU förfyllda sprutor, 10 x 0,45 ml

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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2500 anti-Xa IU: 12398

3500 anti-Xa IU: 33265

4500 anti-Xa IU: 33266

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.04.1997/28.02.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2024