

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

innohep[®] 8000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa
innohep[®] 10 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa
innohep[®] 12 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa
innohep[®] 14 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa
innohep[®] 16 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa
innohep[®] 18 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tintsapariinatrium 20 000 anti-Xa IU/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

natriummetabisulfiitti (1,83 mg/ml) ja natrium (≤ 40 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste kerta-annosruiskussa

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimoperäisten tromboembolioiden hoito aikuisille mukaan lukien syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia.

Laskimotromboemboolian pitkäaikainen hoito ja sen uusiutumisen pitkäaikainen estohoito aikuisille syöpäpotilaille.

Muita hoitolinjoja (kuten leikkaus tai liuotushoito) voidaan käyttää tietyillä keuhkoemboliapotilaille (esim. potilaat joilla on epävakaata hemodynaamiikka).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Injektio ihon alle 175 anti-Xa IU/kg kerran vuorokaudessa vähintään 6 vuorokauden ajan kunnes riittävä peroraalinen antikoagulaatio on saavutettu.

Pitkäaikainen hoito aikuisille syöpäpotilaille

Injektio ihon alle 175 anti-Xa IU/kg kerran vuorokaudessa. Suositeltava hoidon kesto on 6 kuukautta. Yli 6 kuukautta kestävä hoidon hyötyä arvioida potilaskohtaisesti.

Neuraksiaalinen anestesia

innohep-valmisteen hoitoannokset (175 IU/kg) ovat vasta-aiheisia potilaille, jotka saavat neuraksiaalisen anestesian ks. kohta 4.3. Jos neuraksiaalinen anestesia tarvitaan, innohep-hoito on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä.

innohep-hoitoa ei saa jatkaa ennen kuin spinaalianestesiasta tai katettrin poistosta on kulunut vähintään 4 - 6 tuntia.

Vaihtokelpoisuus

Vaihto toiseen pienimolekyyliseen hepariinivalmisteeseen ks. kohta 4.4.

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 riittävää 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). Tarvittaessa annosta on säädettävä anti-Xa aktiivisuuden mukaan. Jos anti-Xa aktiivisuus on halutulla tasolla tai sen yli innohep annosta pitää lisätä tai vähentää. Anti-Xa aktiivisuus on mitattava uudelleen 3 - 4 annoksen jälkeen.

Annosmuutoksia pitää jatkaa kunnes haluttu anti-Xa aktiivisuus saavutetaan. Ohjeena:

Kromogeenisellä määritelmällä mitattuna keskimääräinen aktiivisuus on ollut 0,5 - 1,5 IU/anti-Xa IU/ml terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa 4 - 6 tuntia annoksesta.

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.

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.

innohep-lääkehoito toteutetaan 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 ihopoimuun.

Ruiskun mitta-asteikon (0.05 ml väli) avulla annosta voidaan lisätä 1000 IU:n välein. Annos säädetään potilaan painon mukaan. Mahdollinen ylimäärä on poistettava ruiskusta ennen pistosta.

Ohjeellinen annos eri painoluokille – 175 IU/kg ihonalaisena injektiona kerran päivässä			
	Kg*	Kansainvälinen yksikkö (IU)	Injisoitava määrä (ml)
20 000 IU/ml mitta- asteikollinen ruisku	32-37	6000	0.30
	38-42	7000	0.35
	43-48	8000	0.40
	49-54	9000	0.45
	55-59	10 000	0.50

	60-65	11 000	0.55
	66-71	12 000	0.60
	72-77	13 000	0.65
	78-82	14 000	0.70
	83-88	15 000	0.75
	89-94	16 000	0.80
	95-99	17 000	0.85
	100-105	18 000	0.90

* yllä olevaa laskentakaavaa tulee käyttää annosmäärittämisessä myös <32 kg:n tai >105 kg:n painoisille potilaille.

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:

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

Septinen endokardiitti

innohep-valmisteen hoitoannokset (175 IU/kg) ovat vasta-aiheisia potilaille, jotka saavat neuraksiaalisen anestesian. Jos neuraksiaalinen anestesia tarvitaan, innohep-hoito on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä. innohep-hoitoa ei saa jatkaa ennen kuin spinaalianestesiasta tai katetrin poistosta on kulunut vähintään 4 - 6 tuntia. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti neurologisen vamman oireiden varalta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski (ks. kohta 4.3.). Samanaikaista käyttöä verihutaleiden 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 trombositopenia

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

Hoidettaessa pitkäaikaisesti syöpään liittyvää tromboosia on verihutalearvoja seurattava säännöllisesti, erityisesti ensimmäisten kuukausien aikana. On myös huomioitava, että syöpä ja sen liitännäishoidot voivat aiheuttaa trombositopeniaa.

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

Tutkimuksia ei ole riittävästi, joiden perusteella pystyttäisiin arvioimaan innohep-hoidon turvallisuutta ja tehoa läppätromboosin estossa potilaille, joilla on sydämen tekoläppä. innohep-injektionesteen käyttöä ei voida suositella tähän tarkoitukseen.

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-injektionesteellä.

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

innohep 20 000 anti-Xa IU/ml lääkevalmiste sisältää natriummetabisulfiittia. Harvinaisissa tapauksissa metabisulfiitit voivat aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita, mukaan lukien bronkospasmin. innohep-valmisteita, jotka sisältävät natriummetabisulfiittia, pitää käyttää varoen astmapotilaiden hoidossa.

Tämä lääkevalmiste sisältää sisältää ≤ 40 mg natrium per millilitra, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Fertilitetti, 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 tintsapariinin aiheuttavan epämuodostumia tai toksisia vaikutuksia sikiön/vastasyntyneen terveydelle. Tintsapariini 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 epiduraalinen anestesia 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 tintsapariinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole käytettävissä. Vaikka pienimolekulaaristen hepariinin oraalinen 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-ainevälitteistä 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-ainevälitteiseen hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (tyyppi II) voi liittyä valtimo- ja laskimotukos. innohep-valmisteen käyttö pitää keskeyttää kaikissa vasta-ainevälitteisissä 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 $< 1/10000$

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 verihiutaleiden 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 ravitsemus	
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)

Syöpäpotilaiden pitkäaikaishoito

Kliinisessä tutkimuksessa syöpäpotilaiden pitkäaikaishoidon (6 kuukautta) haittavaikutukset olivat verrattavissa muiden innohep-valmisteella hoidettujen potilaiden haittavaikutuksiin. Syöpäpotilailla on

tavallisesti suurentunut verenvuotoriski, jota lisää korkea ikä, liitännäissairaudet, kirurgiset toimenpiteet ja samanaikainen lääkitys. Kuten oli odotettavissa verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi kuin aiemmin lyhytaikaisessa käytössä on havaittu ja samaa tasoa kuin syöpäpotilaiden pitkäaikaisessa antikoagulanttien käytössä.

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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 lääkkeaineet, hepariiniiryhmä, ATC-koodi: B01AB10

Vaikutusmekanismi

Tintsapariinatrium on siasta valmistetusta hepariinista entsyymaattisen 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. Tintsapariinin 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

Akuutin syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian ensihoito

Kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa tintsapariinia (175 IU/kg ihon alle kerran vuorokaudessa) verrattiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettavaan annossovitetuun hepariiniin proksimaalista laskimotromboosia sairastavien potilaiden ensihoidossa. Kaikilla potilailla aloitettiin oraalinen antikoagulaatiohoito varfariinilla toisena päivänä, ja heitä hoidettiin tintsapariinilla tai hepariinilla vähintään kuuden päivän ajan. Kuudella 213:sta tintsapariinia saaneesta potilaasta (2,8 %) ja 15:llä 219:stä hepariinia saaneesta potilaasta (6,9 %) ilmeni laskimotromboembolia (VTE) toistuvasti ($p = 0,07$) tutkimuksen kolmen kuukauden seurantajakson aikana. Vakavia verenvuotoja, joiden todettiin liittyvän alkuperäiseen hoitoon, esiintyi yhdellä tintsapariinia saaneella potilaalla (0,5 %) ja 11:llä hepariinia saaneella potilaalla (5,0 %), mikä vastaa 91 %:n riskin pienenemistä ($p = 0,006$). Kuolemantapauksia oli 10 tintsapariiniryhmässä (4,7 %) ja 21 hepariiniryhmässä (9,6 %), mikä vastaa 51 %:n riskin pienenemistä ($p = 0,049$).

Sokkouttamattomassa tutkimuksessa (THESEE) 612 potilasta, joilla oli oireinen keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan tintsapariinia (175 IU/kg ihon alle kerran vuorokaudessa) tai annossovitetua laskimonsisäistä hepariinia kahdeksan ensimmäisen hoitopäivän aikana. Suun kautta annettava antikoagulaatiohoito otettiin käyttöön päivinä 1-3, ja sitä annettiin vähintään 3 kuukauden ajan. Yhdistetyn päätetapahtuman (toistuva VTE, vakava verenvuoto ja kuolema) perusteella 9 potilasta 308 potilaasta hepariiniryhmässä (2,9 %) ja 9 potilasta 304 potilaasta tintsapariiniryhmässä (3,0 %) oli saavuttanut vähintään yhden päätetapahtuman päivänä 8 (absoluuttinen ero: -0,1 %; 95 % KI: -2,7-2,6).

Akuutin syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pitkäaikainen hoito

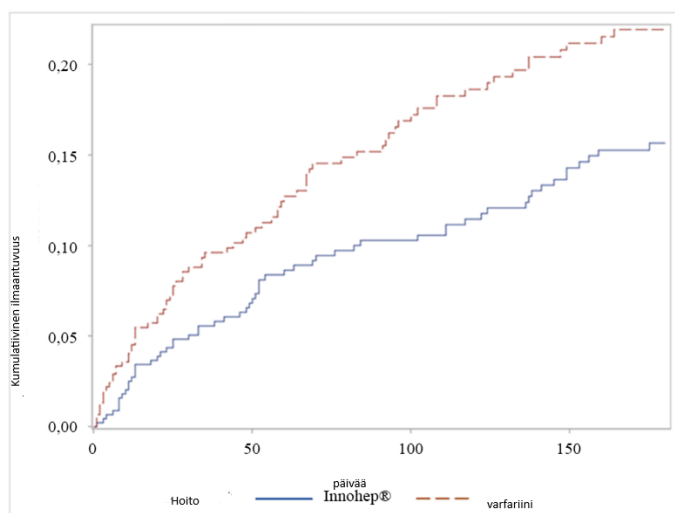
Satunnaistetun, avoimen kliinisen tutkimuksen osa-analyysissä ("Main-LITE-syöpä") tintsapariinia (175 IU/kg ihon alle kerran päivässä) verrattiin varfariiniin kolmen kuukauden hoidon ajan potilailla, joilla oli proksimaalinen laskimotromboosi. Syöpää sairastaneista 200 potilaasta (100 potilasta kummassakin ryhmässä) varfariiniryhmässä (16 %) esiintyi 12 kuukauden jälkeen enemmän uusiutuvia VTE:itä kuin tintsapariiniryhmässä (7 %) (absoluuttinen ero: -9,0; 95 % CI: -21,7-0,7). Kolmen kuukauden aikana vakavaa verenvuotoa raportoitiin 7 prosentilla potilaista molemmissa ryhmissä. Vuoden kuluttua kuolleisuus oli 47 % molemmissa ryhmissä.

Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistui 241 potilasta, joilla oli akuutti proksimaalinen syvä laskimotromboosi ja joista 69:llä oli syöpä, tintsapariinia (175 IU/kg ihon alle kerran vuorokaudessa) verrattiin suun kautta otettavaan K-vitamiinin antagonisttiin (VKA) 6 kuukauden ajan. Syöpää sairastavilla potilailla uusiutuneen VTE:n esiintyvyys oli pienempi tintsapariiniryhmässä (2/36 [5,5 %]) verrattuna seitsemään 33:sta [21,2 %]). Tintsapariiniryhmässä esiintyi yksi vakava verenvuoto, kun taas VKA-ryhmässä niitä oli 3.

Kontrolloidussa, avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (CATCH) tintsapariinin tehoa ja turvallisuutta verrattiin varfariiniin 6 kuukauden kuluttua akuutin, oireisen laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoidosta aktiivista syöpää sairastavilla potilailla. Tutkimukseen osallistui 900 potilasta, joiden munuaistoiminta vastasi kreatiniinipuhdistumaa (CrCl), joka oli alle 20 ml/min. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden trombosyyttimäärä oli alle $50 \times 10^9/l$. Tintsapariiniryhmän potilaat saivat täyden annoksen tintsapariini-injektioita (175 IU/kg ihon alle) kerran päivässä koko hoitajakson ajan (6 kuukautta), ja heitä verrattiin potilaisiin, jotka saivat tintsapariinia kerran päivässä 5-10 päivän ajan ja sen jälkeen annossovitetua varfariinia (INR: 2,0-3,0) 6 kuukauden ajan. Sokkoutettu komitea arvioi tehoa (alaraajojen laskimotukos ja keuhkoembolia) ja turvallisuutta (verenvuototapahtumat, hepariinin aiheuttama trombosytopenia ja kuolema). Uusiutunut VTE ilmeni 31 potilaalla 449 potilaasta tintsapariiniryhmässä ja 45 potilaalla 451 potilaasta varfariiniryhmässä (6 kuukauden kumulatiivinen ilmaantuvuus: 7,2 % tintsapariinilla verrattuna 10,5 % varfariinilla; riskisuhde [HR]: 0,65; 95 % CI: 0,41-1,03; $p = 0,07$). Oireinen laskimotukos ilmaantui 12 potilaalle tintsapariiniryhmässä ja 24 potilaalle varfariiniryhmässä (HR: 0,48; 95 %:n CI: 0,24-0,96; $p = 0,04$). Vakavissa verenvuototapahtumissa (HR: 0,89; 95 %:n CI: 0,40-1,99; $p = 0,77$) tai kuolleisuudessa kaikkiin syihin ei ollut merkittävää eroa (1,08; 95 % CI: 0,85-1,36; $p = 0,54$), mutta toisaalta kliinisesti merkittävän, ei-vakavan verenvuodon riski pieneni tilastollisesti

merkitsevästi tintsapariiniryhmässä varfariiniryhmään verrattuna (HR: 0,58; 95 % CI: 0,40-0,84; $p = 0,004$).

CATCH-tutkimuksen ennalta määritellyssä toissijaisessa analyysissä, jossa kilpailevia tuloksia käytettiin regressioanalyysissä, joka koski aikaa ensimmäiseen kliinisesti merkitykselliseen verenvuotoon (clinically-relevant bleeding CRB; vakavat ja kliinisesti merkitykselliset, ei-vakavat tapahtumat), riski saada vähintään yksi CRB-tapahtuma kuuden kuukauden tutkimuksen aikana oli merkitsevästi pienempi tintsapariiniryhmässä ($n = 60/449$) kuin varfariiniryhmässä ($n = 78/451$), HR: 0,64; 95 %:n CI: 0,45-0,89; $p = 0,009$. CRB:n kumulatiiviset ilmaantuvuusluvut erosivat näissä kahdessa ryhmässä lähes välittömästi, ja tintsapariinipotilaille aiheutuva hyöty jatkui kuuden kuukauden hoitajakson aikana (ks. kuva 1). Kaikkia hoitoryhmiä koskevassa monimuuttuja-analyysissä CRB:n riskin todettiin lisääntyvän iän ollessa > 75 vuotta (HR 1,83) ja kallon sisäisen pahanlaatuisuuden (HR 1,97) myötä.



Kuva 1

CATCH-tutkimuksen toissijaisessa analyysissä arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan (renal impairment, RI, määritelty glomerulussuodatusnopeudeksi [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) vaikutusta antikoagulaatiohoidon tehoon ja turvallisuuteen potilailla, joilla oli syöpään liittyvä tromboosi. Tämän analyysin tutkimuspopulaatioon kuului 864 potilasta (96 %), joille oli satunnaistamishetkellä saatavilla keskuslaboratorion määrittämä GFR-arvo. Näistä 131 potilaalla (15 %) oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta (69 potilaalla tintsapariiniryhmässä ja 62 potilaalla varfariiniryhmässä). Munuaisten vajaatoimintaan liittyi antikoagulaatiohoitoa saavilla, syöpään liittyvää tromboosia sairastavilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi lisääntynyt toistuva VTE ja vakava verenvuoto, mutta kliinisesti merkityksellisten verenvuotojen (CRB) tai kuolleisuuden ei havaittu lisääntyneen merkittävästi. Pitkäaikainen hoito täydellä terapeutisella tintsapariiniannoksella ilman annoksen säätämistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei lisännyt toistuvan VTE:n, CRB:n, vakavan verenvuodon tai kuolleisuuden esiintyvyyttä varfariiniin verrattuna.

Prospektiiviseen, avoimeen kliiniseen tutkimukseen ("TICAT") osallistui 247 potilasta, joilla oli aktiivinen syöpä ja äskettäin diagnosoitu laskimotukos ja/tai keuhkoembolia. Tintsapariinihoidon (175 IU/kg ihon alle kerran päivässä) keskimääräinen kesto oli 15,6 (SD: 13,2) kuukautta. Uusiutuvan VTE:n ilmaantuvuus väheni tutkimuksen aikana 4,5 prosentista ensimmäisten 6 kuukauden aikana (95 % CI: 2,2 % -7,8 %) 1,1 prosenttiin (95 % CI: 0,1 % -3,9 %) kuukausien 7-12 aikana ($p = 0,08$). Kliinisesti merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli 0,9 % potilaskuukautta kohti (95 % CI: 0,5 % -1,6 %) ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja 0,6 % potilaskuukautta kohti (95 % CI: 0,2 % -1,4 %) kuukausien 7-12 aikana. Yksi potilas (0,4 %) kuoli toistuvaan keuhkoemboliaan ja kaksi potilasta (0,8 %) verenvuotoon.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tintsapariinin turvallisuusprofiilia (175 IU/kg kerran vuorokaudessa) enintään 30 päivän ajan tutkittiin tutkimuksessa, johon osallistui 200 iäkästä laitoshoidoa saavaa potilasta, joiden CrCl oli > 20 ml/min. Anti-Xa-aktiivisuus plasmasta mitattiin säännöllisesti. Keski-ikä oli 85,2 vuotta (vaihteluväli 70-102 vuotta) ja keskimääräinen CrCl oli $51,2 \pm 22,9$ ml/min. Yhden kuolemantapauksen epäiltiin liittyvän antikoagulaatiohoitoon. Vakavia verenvuototapauksia raportoitiin kolme (1,5 %). Hepariniin aiheuttama trombositopenia varmistui kahdella potilaalla (1 %). Anti-Xa-aktiivisuuden ja CrCl:n tai iän välillä ei havaittu korrelaatiota.

5.2 Farmakokineetikka

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.

Tintsapariininatrium 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).

Prospektiivisessa tutkimuksessa selvitettiin, kumuloituuko tintsapariini (175 anti-Xa IU/kg ihon alle kerran päivässä) 10 päivän hoidon aikana 30 yli 70-vuotiaalle laitoshoidossa olevalle potilaalle, jotka saivat terapeutin annoksen akuutin tromboembolisen sairauden vuoksi. Plasman anti-Xa- ja anti-IIa-pitoisuudet sekä aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (APTT) määritettiin ennen ensimmäistä injektiota huipputasona eli 5 tuntia toisen injektion jälkeen (päivä 2) sekä päivinä 5, 7 ja 10. Tällöin plasman anti-Xa- ja anti-IIa-pitoisuudet olivat korkeimmillaan. Potilaat olivat keskimäärin 87-vuotiaita (vaihteluväli: 71-96 vuotta), heidän ruumiinpainonsa oli 62,7 kg (vaihteluväli: 38-90 kg) ja CrCl-keskiarvo oli $40,6 \pm 15,3$ ml/min (vaihteluväli: 20-72 ml/min). Koska yhdenkään potilaan anti-Xa-aktiivisuus ei ollut yli 1,5 IU/ml, annosta ei mukautettu. Keskimääräinen suurin anti-Xa-pitoisuus oli $0,66 \pm 0,20$ IU/ml (vaihteluväli: 0,26-1,04) päivänä 2. Anti-Xa- tai anti-IIa-aktiivisuus ei lisääntynyt asteittain sen jälkeen, kun tintsapariinia oli annettu toistuvasti päivittäin 10 päivän ajan. Anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden ja iän, painon tai CrCl:n välillä ei havaittu korrelaatiota. Vakavia verenvuotoja ei esiintynyt, eikä tromboembolisia komplikaatioita tai kuolemantapauksia ollut.

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

Hepariniit 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

Natriummetabisulfiitti (E223), natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta. Ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasinen kerta-annosruisku (väritön, Ph.Eur. tyyppi I, silikonisoitu), neula 29G tai 27G, mäntä klorobutyylimukia, neulan suojakorkki styreenibutadieenikumia ja turvapidike käytetylle neulalle.

Pakkauskoot;

8000 anti-Xa IU kerta-annosruiskut (0,4 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) kpl

10 000 anti-Xa IU kerta-annosruiskut (0,5 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) kpl

12 000 anti-Xa IU kerta-annosruiskut (0,6 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) kpl

14 000 anti-Xa IU kerta-annosruiskut (0,7 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) kpl

16 000 anti-Xa IU kerta-annosruiskut (0,8 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) kpl

18 000 anti-Xa IU kerta-annosruiskut (0,9 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) kpl

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

innohep[®] 8000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa (0,4 ml): 33268

innohep[®] 10 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa (0,5 ml): 12399

innohep[®] 12 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa (0,6 ml): 33269

innohep[®] 14 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa (0,7 ml): 33267

innohep[®] 16 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa (0,8 ml): 33270

innohep[®] 18 000 anti-Xa IU, injektioneste kerta-annosruiskussa (0,9 ml): 33312

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.04.1997/28.02.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

innohep® 8000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta
 innohep® 10 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta
 innohep® 12 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta
 innohep® 14 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta
 innohep® 16 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta
 innohep® 18 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tinzaparinnatrium 20 000 anti-Xa IU/ml

Hjälpämnen vars verkan är känd:

natriummetabisulfit (1,83 mg/ml) och natrium (≤ 40 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska i förfylld spruta

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av venös tromboembolism hos vuxna inklusive djup ventrombos och lungembolism.

Långvarig behandling av venös tromboembolism och långvarig profylax mot förnyelse av sådan för vuxna cancerpatienter.

Övriga behandlingslinjer (såsom operation eller trombolysbehandling) kan användas för vissa lungembolismpatienter (t.ex. patienter med instabil hemodynamik).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Subkutan injektion 175 anti-Xa IU/kg en gång om dygnet under minst 6 dygns tid tills tillräcklig peroral antikoagulation har erhållits.

Långvarig behandling för vuxna cancerpatienter

Subkutan injektion 175 anti-Xa IU/kg en gång om dygnet. Den rekommenderade längden på behandlingen är 6 månader. Nyttan av behandling som överskrider 6 månader måste bedömas från patient till patient.

Neuraxial anestesi

Behandlingsdoserna (175 IU/kg) av innohep är en kontraindikation för patienter som får neuraxial anestesi, se avsnitt 4.3. Om neuraxial anestesi behövs måste behandlingen med innohep avslutas minst 24 timmar före åtgärden.

Behandlingen med innohep får inte fortsätta innan det har gått minst 4–6 timmar sedan spinalanestesi eller avlägsnande av kateter.

Utbytbarhet

För utbyte mot annan lågmolekylär heparinprodukt, se avsnitt 4.4.

Pediatrik 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). Vid behov måste dosen regleras enligt anti-Xa-aktiviteten. Om anti-Xa-aktiviteten ligger på den önskade nivån eller över måste innohep-dosen ökas eller minskas. Anti-Xa-aktiviteten ska mätas på nytt efter 3–4 doser. Doserna ska justeras tills den önskade anti-Xa-aktiviteten nås. Anvisning: Mätt med kromogen metod har den uppmätta genomsnittliga aktiviteten varit 0,5–1,5 IU/anti-Xa IU/ml hos friska, frivilliga och patienter som inte lider av nedsatt njurfunktion 4–6 timmar efter dosen.

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.

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.

Behandling med innohep utförs 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.

Med hjälp av måttskalan på sprutan (0,05 ml intervall) kan dosen ökas med 1000 IU:s intervall. Dosen regleras utifrån patientens vikt. Eventuellt överskott ska tömmas ur sprutan innan injektion ges.

Den riktgivande dosen för olika viktklasser – 175 IU/kg som subkutan injektion en gång om dagen			
	Kg*	Internationell enhet (IU)	Mängd att injicera (ml)
20 000 IU/ml spruta med måttskala	32–37	6000	0,30
	38–42	7000	0,35
	43–48	8000	0,40
	49–54	9000	0,45
	55–59	10 000	0,50
	60–65	11 000	0,55

	66–71	12 000	0,60
	72–77	13 000	0,65
	78–82	14 000	0,70
	83–88	15 000	0,75
	89–94	16 000	0,80
	95–99	17 000	0,85
	100–105	18 000	0,90

*Den ovanstående beräkningsformeln ska användas vid dosbestämning även för personer under <32 kg eller >105 kg.

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:

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

Septisk endokardit

Behandlingsdoserna (175 IU/kg) av innohep är en kontraindikation för patienter som får neuraxial anestesi. Om neuraxiell anestesi behövs, ska innohep-behandlingen avslutas minst 24 timmar före åtgärden. Behandlingen med innohep får inte fortsätta innan det har gått minst 4–6 timmar från spinalanestesi eller avlägsnande av kateter. Patienterna ska övervakas noga med avseende på symtom på neurologisk skada.

4.4 Varningar och försiktighet

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 subkutant. 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.

Vid långvarig behandling av cancerrelaterad trombos ska trombocytvärdena följas regelbundet, särskilt under de första månaderna. Det bör även noteras att cancer och adjuvanta behandlingar kan orsaka trombocytopeni.

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

Det finns inte tillräckligt med forskning för att kunna bedöma säkerheten och effekten av behandling med innohep för förebyggande av klafftrombos för patienter med hjärtklaffsprotoser. Användning av innohep-injektionsvätska rekommenderas inte för detta ändamål.

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 nytta 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

innohep 20 000 anti-Xa IU/ml innehåller natriummetabisulfid. I sällsynta fall kan metabisulfiter orsaka svåra överkänslighetsreaktioner, inklusive bronkospasm. Försiktighet ska iaktas vid användning av innohep-produkter som innehåller natriummetabisulfid för behandling av astmapatienter.

Det här läkemedlet innehåller ≤ 40 mg natrium per milliliter, vilket motsvarar 2 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag om 2 g per dag för vuxna.

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. trombocyttaggregationshämmare (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 nytta av bröstamning för barnet och nytta 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 hypoaldosteronism. 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)

Långvarig behandling av cancerpatienter

Vid klinisk undersökning var biverkningarna vid långvarig behandling (6 månader) av cancerpatienter jämförbara med biverkningarna för andra patienter som vårdats med innohep. Cancerpatienter har i regel en förhöjd blödningsrisk, som ökar av hög ålder, komorbiditet, kirurgiska ingrepp och samtidig mediciner. Som väntat var incidensen av blödningshändelser större än vad som tidigare observerats vid kortvarig användning och på samma nivå som vid långvarig användning av antikoagulantia hos cancerpatienter.

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

Tinzaparin är ett lågmolekylärt heparin med porcint ursprung med ett anti-Xa/anti-IIa-förhållande mellan 1,5 och 2,5, som erhållits genom enzymatisk depolymerisering av heparin. Precis som konventionellt heparin förhindrar tinzaparinatrium medierat av antitrombin III verkan av olika koaguleringsfaktorer, framför allt faktorn Xa.

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

Anti-Xa-aktiviteten i tinzaparinatrium understiger inte 70 IU/mg och överstiger inte 120 IU/mg. Anti-IIa-aktiviteten för tinzaparinatrium är ungefär 55 IU/mg. Tinzaparin har en molekylvikt på i genomsnitt 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

Inledande behandling av akut djup ventrombos och lungemboli

I en dubbelblind klinisk studie jämfördes tinzaparin (175 IU/kg subkutant en gång dagligen) med dosjusterat heparin som gavs genom kontinuerlig intravenös infusion för inledande behandling av patienter med proximal ventrombos. Alla patienter påbörjade oral antikoagulation med warfarin dag 2, och behandlades med tinzaparin eller heparin i minst sex dagar. Sex av 213 patienter som fick tinzaparin (2,8 %) och 15 av 219 patienter som fick heparin (6,9 %) hade en återkommande episod med venös tromboembolism (VTE) ($p = 0,07$) under studiens 3 månader långa uppföljningstid. Allvarliga blödningar som bedömdes som associerade med den inledande behandlingen inträffade hos

en patient som fick tinzaparin (0,5 %) och hos 11 patienter som fick heparin (5,0 %), vilket motsvarar en riskreduktion på 91 % ($p = 0,006$). Det var 10 dödsfall i tinzaparingruppen (4,7 %) och 21 i heparingruppen (9,6 %), vilket motsvarar en riskreduktion på 51 % ($p = 0,049$).

I en oblandad studie (THESEE) randomiserades 612 patienter med symptomgivande lungemboli till tinzaparin (175 IU/kg subkutant en gång dagligen) eller dosjusterat intravenöst heparin under de första 8 dagarna av behandlingen. Oral antikoagulation inleddes dag 1–3 och gavs i minst 3 månader. Baserat på ett kombinerat effektmått (återkommande VTE, allvarliga blödningar och dödsfall) hade 9 av 308 patienter i heparingruppen (2,9 %) och 9 av 304 patienter i tinzaparingruppen (3,0 %) uppnått minst ett effektmått på dag 8 (absolut skillnad: -0,1 %; 95 % KI: -2,7 till 2,6).

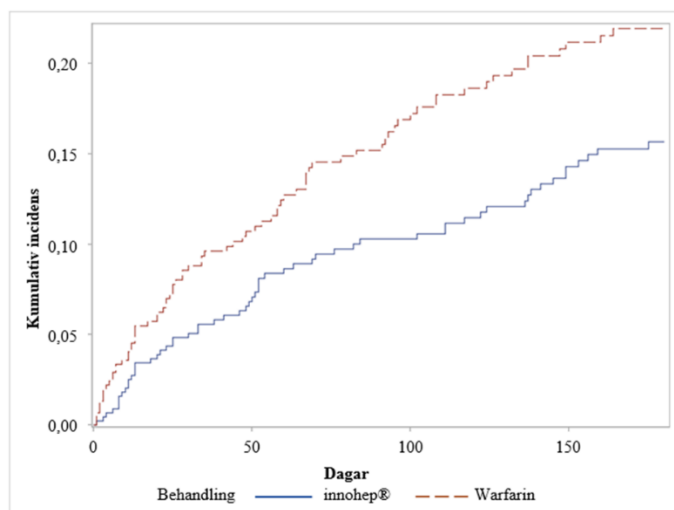
Förlängd behandling av akut djup ventrombos och lungemboli

I en subanalys ("Main-LITE cancer") av en randomiserad, öppen klinisk studie jämfördes tinzaparin (175 IU/kg subkutant en gång dagligen) med warfarin för 3 månaders behandling av patienter med proximal ventrombos. Av de 200 patienter som hade cancer (100 patienter i varje grupp) fanns fler fall av återkommande VTE efter 12 månader i warfaringruppen (16 %) jämfört med tinzaparingruppen (7 %) (absolut skillnad: -9,0; 95 % KI: -21,7 till -0,7). Under 3 månader rapporterades allvarliga blödningar för 7 % av patienterna i båda grupperna. Vid ett år var dödligheten 47 % i båda grupperna.

I en öppen, randomiserad studie av 241 patienter med akut proximal djup ventrombos (DVT) varav 69 med cancer jämfördes tinzaparin (175 IU/kg subkutant en gång dagligen) med en oral vitamin K-antagonist (VKA) under 6 månaders DVT-behandling. Hos patienter med cancer var förekomsten av återkommande VTE lägre i tinzaparingruppen (2/36 [5,5 %]) jämfört med sju av 33 [21,2 %]). En allvarlig blödning inträffade i tinzaparingruppen jämfört med 3 i VKA-gruppen.

I en kontrollerad, öppen, randomiserad klinisk studie ("CATCH") jämfördes effekten och säkerheten för tinzaparin med warfarin efter 6 månaders behandling av akut symptomgivande DVT eller lungemboli hos patienter med aktiv cancer. Studien inkluderade 900 patienter med njurfunktion motsvarande en kreatininclearance (CrCl) ner till 20 ml/min. Patienter med ett trombocytantal under $50 \times 10^9/l$ ingick inte i studien. Patienterna i tinzaparingruppen fick injektioner med tinzaparin i full dos (175 IU/kg subkutant) en gång dagligen under hela behandlingsperioden (6 månader) och jämfördes med patienter som fick tinzaparin en gång dagligen i 5–10 dagar följt av dosjusterat warfarin (INR: 2,0–3,0) i 6 månader. Effekttutfallsmått (DVT i nedre extremiteterna och lungemboli) och säkerhetsutfallsmått (blödningshändelser, heparininducerad trombocytopeni och dödsfall) bedömdes av en blindad kommitté. Återkommande VTE förekom hos 31 av 449 patienter i tinzaparingruppen och 45 av 451 patienter i warfaringruppen (6 månaders kumulativ incidens: 7,2 % för tinzaparin jämfört med 10,5 % för warfarin; hazardkvot [HR]: 0,65; 95 % KI: 0,41–1,03; $p = 0,07$). Symptomatisk DVT förekom hos 12 patienter i tinzaparingruppen och hos 24 patienter i warfaringruppen [HR]: 0,48; 95 % KI: 0,24–0,96; $p = 0,04$). Det fanns ingen signifikant skillnad när det gäller allvarliga blödningshändelser (HR: 0,89; 95 % KI: 0,40–1,99; $p = 0,77$) eller dödlighet av alla orsaker (1,08; 95 % KI: 0,85–1,36; $p = 0,54$), men däremot en statistiskt signifikant minskad risk för kliniskt relevant icke-allvarlig blödning i tinzaparingruppen jämfört med warfaringruppen (HR: 0,58; 95 % KI: 0,40–0,84; $p = 0,004$).

I en på förhand specificerad sekundäranalys av CATCH-studien där konkurrerande utfall användes för en regressionsanalys av tiden till första kliniskt relevanta blödning (clinically-relevant bleeding, CRB; allvarliga och kliniskt relevant icke-allvarliga händelser) var risken att få minst en CRB-händelse under 6-månadersstudien signifikant lägre i tinzaparingruppen ($n = 60/449$) än i warfaringruppen ($n = 78/451$), HR: 0,64; 95 % KI: 0,45–0,89; $p = 0,009$. De kumulativa incidensfrekvenserna av CRB i de två grupperna skiljde sig åt nästan omedelbart och fortsatte att visa en fördel för tinzaparinpatienter under den sex månader långa behandlingsperioden (se figur 1). I en multivariat analys för alla behandlingsgrupper identifierades risken för CRB att öka med ålder > 75 år (HR 1,83) och intrakraniell malignitet (HR 1,97).



Figur 1

I en sekundär analys av CATCH-studien bedömdes effekten av nedsatt njurfunktion (renal impairment, RI, definierad som glomerulär filtreringshastighet [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) utifrån antikoagulationsbehandlingsens effekt och säkerhet hos patienter med cancerassocierad trombos. Studiepopulationen för denna analys omfattade 864 patienter (96 %) för vilka ett GFR-värde från ett centralt laboratorium var tillgängligt vid randomisering. Av dessa hade 131 patienter (15 %) nedsatt njurfunktion vid baslinjen (69 i tinzaparingruppen och 62 i warfaringruppen). Nedsatt njurfunktion hos patienter med cancerassocierad trombos som fick antikoagulationsbehandling associerades med en statistiskt signifikant ökning av återkommande VTE och allvarliga blödningar, men det sågs ingen signifikant ökning av kliniskt relevanta blödningar (CRB) eller dödligheten. Långtidsbehandling med tinzaparin vid full terapeutisk dos utan dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade inte frekvenserna av återkommande VTE, CRB, allvarliga blödningar eller dödligheten jämfört med warfarin.

En prospektiv, öppen klinisk studie ("TICAT") omfattade 247 patienter med aktiv cancer och nydiagnostiserad DVT och/eller lungemboli. Den genomsnittliga behandlingstiden med tinzaparin (175 IU/kg subkutan en gång dagligen) var 15,6 (SD: 13,2) månader. Förekomsten av återkommande VTE minskade under studien från 4,5 % under de första 6 månaderna (95 % KI: 2,2 %–7,8 %) till 1,1 % (95 % KI: 0,1 %–3,9 %) under månad 7–12 ($p = 0,08$). Förekomsten av kliniskt relevant blödning var 0,9 % per patientmånad (95 % KI: 0,5 %–1,6 %) under de första 6 månaderna och 0,6 % per patientmånad (95 % KI: 0,2 %–1,4 %) under månad 7–12. En patient (0,4 %) avled på grund av återkommande lungemboli och 2 patienter (0,8 %) avled på grund av blödning.

Speciella patientgrupper

Population med nedsatt njurfunktion

Säkerhetsprofilen för tinzaparin (175 IU/kg en gång dagligen) i upp till 30 dagar undersöktes i en studie som omfattade 200 inläggande äldre patienter med en CrCl på > 20 ml/min. Anti-Xa-aktiviteten i plasma mättes regelbundet. Medelåldern var 85,2 år (intervall: 70 till 102) och genomsnittlig CrCl var $51,2 \pm 22,9$ ml/min. Ett dödsfall misstänktes vara relaterat till antikoagulationsbehandlingen. Tre allvarliga blödningsepisoder (1,5 %) rapporterades. Heparininducerad trombocytopeni bekräftades hos 2 patienter (1 %). Ingen korrelation sågs mellan anti-Xa-aktivitet och CrCl eller ålder.

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.

Tinzaparinatrium 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 prospektiv studie undersöktes om tinzaparin (175 anti-Xa IU/kg subkutant en gång dagligen) ackumulerades vid 10 dagars behandling av 30 inlagda patienter äldre än 70 år som erhöll behandlingsdos för akut tromboembolisk sjukdom. Plasmanivåer av anti-Xa och anti-IIa såväl som aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) fastställdes före den första injektionen, vid toppnivå, dvs. 5 timmar efter den andra injektionen (dag 2) och på dag 5, 7 och 10. Patienterna var i genomsnitt 87 år (intervall: 71–96 år), hade en kroppsvikt på 62,7 kg (intervall: 38–90 kg) och ett CrCl-medelvärde på $40,6 \pm 15,3$ ml/min (intervall: 20–72 ml/min). Eftersom ingen patient hade en anti-Xa-aktivitet över 1,5 IU/ml utfördes ingen dosjustering. Den genomsnittliga högsta anti-Xa-nivån var $0,66 \pm 0,20$ IU/ml (intervall: 0,26–1,04) på dag 2. Det fanns ingen progressiv ökning av anti-Xa- eller anti-IIa-aktiviteten efter upprepad daglig behandling med tinzaparin under 10 dagar. Ingen korrelation hittades mellan anti-Xa- och anti-IIa-aktiviteter och ålder, vikt eller CrCl. Ingen allvarlig blödning inträffade och det förekom inga tromboemboliska komplikationer eller dödsfall.

Pediatrisk 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

Natriummetabisulfid (E223), 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), nål 29G eller 27G, kolv av klorobutylgummi, nålens skyddshatt av styrenbutadiengummi och säkerhetskållare för den använda nålen.

Förpackningsstorlekar:

8000 anti-Xa IU förfyllda sprutor (0,4 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) st
10 000 anti-Xa IU förfyllda sprutor (0,5 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) st
12 000 anti-Xa IU förfyllda sprutor (0,6 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) st
14 000 anti-Xa IU förfyllda sprutor (0,7 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) st
16 000 anti-Xa IU förfyllda sprutor (0,8 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) st
18 000 anti-Xa IU förfyllda sprutor (0,9 ml): 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10) 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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

innohep[®] 8000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta (0,4 ml): 33268
innohep[®] 10 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta (0,5 ml): 12399
innohep[®] 12 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta (0,6 ml): 33269
innohep[®] 14 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta (0,7 ml): 33267
innohep[®] 16 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta (0,8 ml): 33270
innohep[®] 18 000 anti-Xa IU, injektionsvätska i förfylld spruta (0,9 ml): 33312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.04.1997/28.02.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2024