

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

innohep 8.000 IE anti-Xa/0,4 ml, oplossing voor injectie
innohep 10.000 IE anti-Xa/0,5 ml, oplossing voor injectie
innohep 12.000 IE anti-Xa/0,6 ml, oplossing voor injectie
innohep 14.000 IE anti-Xa/0,7 ml, oplossing voor injectie
innohep 16.000 IE anti-Xa/0,8 ml, oplossing voor injectie
innohep 18.000 IE anti-Xa/0,9 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tinzaparine natrium

8.000 IE anti-Xa/0,4 ml (wegwerpspuit)
10.000 IE anti-Xa/0,5 ml (wegwerpspuit)
12.000 IE anti-Xa/0,6 ml (wegwerpspuit)
14.000 IE anti-Xa/0,7 ml (wegwerpspuit)
16.000 IE anti-Xa/0,8 ml (wegwerpspuit)
18.000 IE anti-Xa/0,9 ml (wegwerpspuit)

Hulpstoffen met bekend effect:

natriummetabisulfiet (1.83 mg/ml)
natrium (tot 40 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties:

Behandeling van veneuze trombose en trombo-embolische aandoeningen waaronder diep-veneuze trombose en pulmonale embolie bij volwassenen.

Langdurige behandeling van veneuze trombo-embolie en preventie van recidieven bij volwassen patiënten met actieve kanker.

Voor sommige patiënten met pulmonale embolie (bijvoorbeeld die met ernstige hemodynamische instabiliteit) kan een alternatieve behandeling, zoals chirurgie of trombolyse, zijn geïndiceerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van volwassenen

175 anti-Xa IE per kilogram lichaamsgewicht subcutaan toegediend eenmaal per dag gedurende ten minste 6 dagen en totdat een adequaat ontstollingsniveau is bereikt.

Langdurige behandeling van volwassen patiënten met actieve kanker

175 IE anti-Xa IE per kilogram lichaamsgewicht subcutaan toegediend eenmaal per dag gedurende een aanbevolen behandelingsperiode van 6 maanden. Het voordeel van een voortgezette antistollingsbehandeling na 6 maanden moet worden geëvalueerd.

Neuraxisblokkade

Behandeldoseringen van innohep (175 IE/kg) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxisblokkade krijgen (zie rubriek 4.3). Bij een geplande neuraxisblokkade moet de behandeling met innohep gedurende ten minste 24 uur voordat de procedure uitgevoerd wordt gestaakt worden. Daarnaast mag de behandeling met innohep niet hervat worden tot ten minste 4 – 6 uur na de spinale anesthesie of verwijdering van de katheter. Bij continue technieken moet een zelfde periode in acht worden genomen voordat de katheter verwijderd wordt. Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van neurologische schade.

Overschakeling

Voor de overschakeling naar andere laag-moleculair gewicht heparines (LMWH's), zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van innohep bij kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan voor een dosering.

Nierfunctiestoornissen

Bij verdenking van nierfunctiestoornissen dient de nierfunctie bepaald te worden met een formule gebaseerd op serumcreatinine om de creatinineklaring te schatten. Gebruik bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/minuut wordt niet aanbevolen, omdat de dosering bij deze populatie niet is vastgesteld. De beschikbare gegevens laten geen accumulatie zien bij patiënten met een creatinineklaring tot 20 ml/minuut. Wanneer dat nodig is bij deze patiënten, kan behandeling met innohep worden gestart met anti-Xa monitoring, indien het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.4: Nierfunctiestoornissen). In deze situatie moet de dosis innohep worden aangepast, indien nodig, op basis van de anti-factor Xa-activiteit. Wanneer de anti-factor Xa activiteit onder of boven het gewenste niveau is, moet de dosis innohep worden verhoogd respectievelijk verlaagd, en moet de anti-factor Xa meting worden herhaald na 3-4 nieuwe doses. Deze dosisaanpassing moet worden herhaald totdat het gewenste anti-factor Xa-niveau wordt bereikt. Als richtlijn: gemiddelde niveaus zijn tussen 0,5 en 1,5 IE/anti-factor Xa IE/ml 4 tot 6 uur na toediening aan gezonde vrijwilligers en patiënten zonder ernstige nierinsufficiëntie. Anti-factor Xa-activiteit werd met een chromogene assay bepaald.

Ouderen

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

Wijze van toediening

Parenterale producten moeten visueel geïnspecteerd vóór toediening. Niet gebruiken als troebeling of neerslag wordt waargenomen. De vloeistof kan geel verkleuren tijdens opslag, maar is dan nog steeds geschikt voor gebruik.

Toediening is door subcutane injectie. Dit kan in de buikhuid, de buitenzijde van de dij, onderrug, bovenbeen of bovenarm. Niet spuiten in de strek rondom navel, bij littekens of in wonden. Het inspuiten in de huid van de buik moet bij voorkeur gebeuren in liggende houding en beurtelings aan de linker- en aan de rechterkant. De luchtbel in de spuit dient niet verwijderd te worden. Tijdens het inspuiten moet de huid in een plooi gehouden worden.

Doses worden toegediend in stappen van 1000 IE, vergemakkelijkt door de 0,05 ml schaalverdeling op de spuiten. De berekende dosis, gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, moet eventueel worden afgerond

naar boven of naar beneden. Indien nodig, moet het overtollige volume worden verwijderd om de juiste dosering voor subcutane injectie te bereiken.

Richtlijn voor geschikte doseringen voor verschillende lichaamsgewichten - 175 IE / kg lichaamsgewicht eenmaal daags subcutaan			
	Kg*	Internationale eenheden (IE)	Injectie-volume (ml)
20.000 IE/ml in injectiespuiten met schaalverdeling	32-37	6.000	0,30
	38-42	7.000	0,35
	43-48	8.000	0,40
	49-54	9.000	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

*Voor patiënten met een gewicht <32 kg of > 105 kg moet dezelfde berekening als hierboven worden gebruikt om de juiste dosis/volume vast te stellen

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actuele of doorgemaakte immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II; zie rubriek 4.4).
- Actieve ernstige hemorragie, gedefinieerd als hemorragie, die voldoet aan één van de volgende criteria:
 - a) fatale bloeding,
 - b) treedt op in een kritieke locatie of orgaan (bijv. intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, in niet-geopereerd gewricht of pericardiaal, intra-uterien of intramusculair met compartiment syndroom),
 - c) klinische bloeding leidend tot een daling in hemoglobinewaarden van 20 g/l (1,24 mmol/l) of meer,
 - d) klinische bloeding leidend tot transfusie van 2 of meer eenheden met volbloed of rode bloedcellen,
 - e) bloeding in operatiegebied leidend tot heroperatie, een ongebruikelijke medische interventie of procedure ter verlichting (bijv. drainage of punctie van een hematoom in operatiegebied, overplaatsing naar IC of spoedeisende-hulpafdeling).
- Predisponerende condities voor een ernstige hemorragie, zoals (maar niet beperkt tot) ongecontroleerde ernstige hypertensie, ernstige leverinsufficiëntie, intracraniale bloedingen of verwondingen, operaties aan het centrale zenuwstelsel, ogen of oren, retinopathie veroorzaakt door hypertensie of diabetes en abortus imminens bij vrouwen.
- Septische endocarditis.
- Behandeldoseringen van innohep (175 IE/kg) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxisblokkade krijgen (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemorragie

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

Intramusculaire injecties

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

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie

Vanwege het risico op immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) dient het aantal trombocyten bepaald te worden voor de start van de behandeling met innohep en vervolgens elke 2-3 dagen (te beginnen op dag 4) tot dag 14 (of totdat het gebruik van innohep is gestopt). Behandeling met innohep dient te worden gestaakt bij patiënten die immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) ontwikkelen (zie rubriek 4.3 en 4.8). Bij patiënten met een klinisch significante trombocytopenie die innohep toegediend krijgen, dient een *in vitro* aggregatietest in aanwezigheid van innohep te worden uitgevoerd voordat een behandeling wordt ingesteld. Een positieve test is een contra-indicatie voor innohep (zie rubriek 4.3). De trombocytenwaarden normaliseren gewoonlijk binnen 2 tot 4 weken na staken van de behandeling. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes geldt ook voor de langdurige behandeling voor kanker-geassocieerde trombose, vooral tijdens de eerste maand, gezien het feit dat kanker en de behandelingen, zoals chemotherapie ook trombocytopenie kunnen veroorzaken.

Hyperkaliëmie

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

Hartklepprothese

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

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

Nierfunctiestoornissen

Gebruik bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml / minuut wordt niet aanbevolen, omdat de dosering bij deze populatie niet is vastgesteld. De beschikbare gegevens laten geen accumulatie zien bij patiënten met een creatinineklaring tot 20 ml/minuut. Wanneer dat nodig is bij deze patiënten, kan behandeling met innohep voorzichtig worden gestart met anti-Xa monitoring, indien het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.2). Hoewel anti-Xa controle een slechte voorspeller blijft van het bloedingsrisico, is het de meest geschikte meting voor de farmacodynamische effecten van innohep.

Ouderen

Ouderen hebben meer kans op een verminderde nierfunctie, daarom is voorzichtigheid geboden wanneer innohep wordt voorgeschreven aan ouderen en dient bij hen de nierfunctie te worden bepaald (zie rubriek 4.4 nierfunctiestoornissen).

Overschakeling naar andere LMWH's

Laag gewicht heparines (LMWH's) moeten niet door elkaar worden gebruikt, omdat ze verschillen in farmacokinetiek en biologische activiteit. Overschakelen naar een andere LMWH, vooral tijdens langdurig gebruik, moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid en specifieke doseringsinstructies voor elk product moeten worden gevolgd.

Waarschuwingen voor hulpstoffen

- Dit geneesmiddel bevat tot 40 mg natrium per ml. Een hoeveelheid van 40 mg komt overeen met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
- innohep 20.000 IE anti-Xa/ml bevat natriummetabisulfit. Dit kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van deze formuleringen bij patiënten met astma.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2200 zwangerschaps-uitkomsten) duidt erop dat tinzaparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Tinzaparine passeert de placenta niet. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). innohep kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is.

Epidurale anesthesie

Vanwege het risico op spinale hematomen zijn behandeldoseringen van innohep (175 IE/kg) gecontra-indiceerd bij patiënten die een neuraxisblokkade krijgen (zie rubriek 4.3). Daarom moet epidurale anesthesie bij zwangere vrouwen altijd worden uitgesteld tot ten minste 24 uur na toediening van de laatste behandeldosering innohep. Profylactische doseringen mogen gebruikt worden als er ten minste een periode van 12 uur tijd wordt genomen tussen de laatste toediening van innohep en de plaatsing van de naald of katheterplaatsing (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Zwangere vrouwen met hartklepprothese

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

Zeer vaak $\geq 1/10$
 Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$
 Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
 Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
 Zeer zelden $< 1/10.000$

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$	Anemie (waaronder hemoglobine verlaagd)
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Trombocytopenie (type I) (waaronder aantal bloedplaatjes verlaagd)
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) Trombocytose
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Overgevoeligheid

Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Hyperkaliëmie
Bloedvataandoeningen	
Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$	Hemorragie Hematoom
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Blauwe plekken, ecchymose en purpura
Lever- en galaandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Verhoogde leverenzymen (waaronder verhoogde transaminases, ALT, AST, GGT en LDH)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Dermatitis (waaronder allergische en bulleuze dermatitis) Rash (erythemateus en maculopapulair) Pruritus
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Toxische huidaandoeningen (waaronder Stevens-Johnson syndroom) Huidnecrose Angio-oedeem Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Osteoporose (bij langdurige behandeling)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$	Injectieplaatsreactie (waaronder. injectieplaatshematoom, injectieplaatshemorragie, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, nodule op injectieplaats, injectieplaatserytheem en injectieplaatsextravasatie)

Langdurige behandeling van patiënten met kanker

In een studie bij patiënten met kanker, die langdurig (6 maanden) behandeld werden met innohep, was de totale frequentie van bijwerkingen vergelijkbaar met die van andere patiënten behandeld met innohep. Patiënten met kanker hebben in het algemeen een verhoogd risico op bloedingen, hetgeen verder beïnvloed wordt door hogere leeftijd, comorbiditeit, chirurgische ingrepen en medicatiegebruik. Dus was, zoals verwacht, de incidentie van bloedingen hoger dan eerder waargenomen bij kortdurend gebruik, en vergelijkbaar met de frequentie gezien bij langdurig gebruik van anticoagulantia bij patiënten met kanker.

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Hemorragie is de belangrijkste complicatie van een overdosering. Als gevolg van de relatief korte halfwaardetijd van innohep (zie rubriek 5.2) kunnen minder ernstige bloedingen conservatief behandeld worden na staken van de behandeling met dit middel. Bij ernstige hemorragie kan toediening van het antidotum protamine sulfaat noodzakelijk zijn. Hierbij dient in de gaten te worden gehouden dat terugkeer van de innohep anti-Xa, anti-IIa en APTT activiteit kan worden gezien na het verstrijken van enige tijd na toediening van protamine sulfaat, waarschijnlijk ten gevolge van de continue absorptie van tinzaparine uit het subcutane depot. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antitrombotica, heparinegroep, ATC code: B01AB10.

Werkingsmechanisme

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

De biologische activiteit van tinzaparine-natrium is gestandaardiseerd ten opzichte van de huidige "Internationale normen voor laagmoleculaire heparines" en wordt uitgedrukt in anti-Xa internationale eenheden (IE). De anti-Xa-activiteit van tinzaparinenaatrium is niet minder dan 70 en niet meer dan 120 IE/mg. De anti-IIa-activiteit van tinzaparinenaatrium is ongeveer 55 IE/mg. De karakteristieke waarde van de massa-gemiddelde molecuulmassa van tinzaparinenaatrium is ongeveer 6.500 dalton.

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Initiële behandeling van acute diepe veneuze trombose en longembolie

In een dubbelblinde klinische studie werd tinzaparine (175 IE/kg subcutaan eenmaal daags) vergeleken met dosisaangepaste heparine toegediend via continue intraveneuze infusie voor de initiële behandeling van patiënten met proximale veneuze trombose. Alle patiënten begonnen orale antistollingstherapie met warfarine op dag 2, en werden behandeld met tinzaparine of heparine gedurende ten minste zes dagen. Zes van de 213 patiënten die tinzaparine kregen (2,8%) en 15 van de 219 patiënten die heparine kregen (6,9%) hadden een recidief episode van veneuze trombo-embolie (VTE) ($p = 0,07$) tijdens de 3 maanden follow-up periode van de studie. Ernstige bloedingen waarvan werd vastgesteld dat ze verband hielden met de initiële behandeling traden op bij één patiënt die tinzaparine kreeg (0,5%) en bij 11 patiënten die heparine kregen (5,0%), wat overeenkomt met een risicovermindering van 91% ($p = 0,006$). Er waren 10 sterfgevallen in de tinzaparinegroep (4,7%) en 21 in de heparinegroep (9,6%), wat overeenkomt met een risicovermindering van 51% ($p = 0,049$).

In een niet-geblindeerde studie (THESEE) werden 612 patiënten met symptomatische longembolie gerandomiseerd naar tinzaparine (175 IE/kg subcutaan eenmaal daags) of dosisaangepaste intraveneuze heparine, gedurende de eerste 8 dagen van de behandeling. Orale antistollingstherapie werd geïntroduceerd op dag 1-3 en werd gedurende minstens 3 maanden toegediend. Gebaseerd op een gecombineerd eindpunt (terugkerende VTE, ernstige bloeding en overlijden), hadden 9 van 308 patiënten in de heparinegroep (2,9%) en 9 van 304 patiënten in de tinzaparinegroep (3,0%) ten minste één eindpunt bereikt op dag 8 (absoluut verschil: -0,1%; 95% KI: -2,7 tot 2,6).

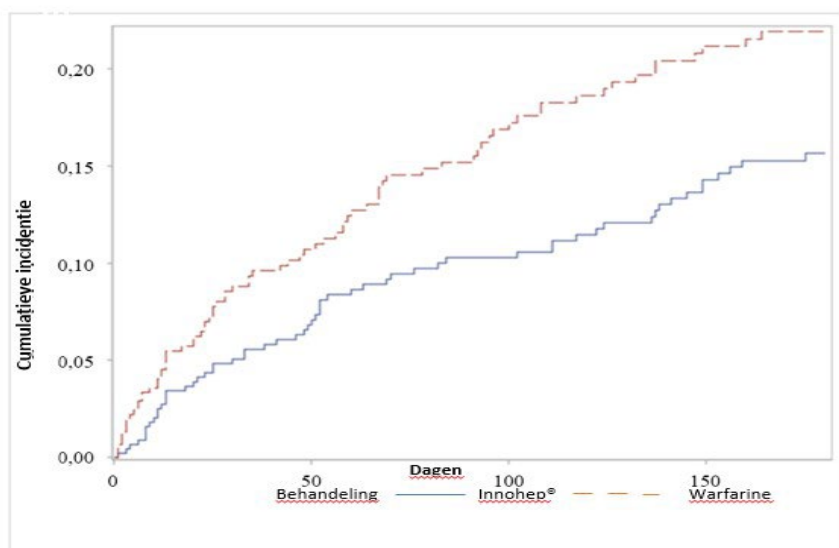
Langdurige behandeling van acute diepe veneuze trombose en longembolie

In een subanalyse ("Main-LITE cancer") van een gerandomiseerde, open-label klinische studie, werd tinzaparine (175 IE/kg subcutaan eenmaal daags) vergeleken met warfarine gedurende 3 maanden behandeling bij patiënten met proximale veneuze trombose. Van de 200 patiënten die kanker hadden (100 patiënten in elke groep), waren er meer gevallen van terugkerende VTE na 12 maanden in de warfarinegroep (16%) vergeleken met de tinzaparinegroep (7%) (absoluut verschil: -9,0; 95% CI: -21,7 tot -0,7). Gedurende 3 maanden werden ernstige bloedingen gerapporteerd bij 7% van de patiënten in beide groepen. Na één jaar was de mortaliteit 47% in beide groepen.

In een open-label, gerandomiseerde studie van 241 patiënten met acute proximale diepe veneuze trombose (DVT), waarvan 69 kanker hadden, werd tinzaparine (175 IE/kg subcutaan eenmaal daags) vergeleken met een orale vitamine K antagonist (VKA), gedurende 6 maanden DVT behandeling. Bij patiënten met kanker was de incidentie van terugkerende VTE lager in de tinzaparin groep (2/36 [5,5%]) vergeleken met zeven van 33 [21,2%]). Eén ernstige bloeding trad op in de tinzaparin groep, vergeleken met 3 in de VKA groep.

In een gecontroleerde, open-label, gerandomiseerde klinische studie (CATCH) werden de werkzaamheid en veiligheid van tinzaparine vergeleken met warfarine na 6 maanden behandeling van acute, symptomatische DVT of longembolie bij patiënten met actieve kanker. De studie omvatte 900 patiënten met een nierfunctie die overeenkomt met een creatinineklaring (CrCl) van minder dan 20 ml/min. Patiënten met een trombocytentelling lager dan $50 \times 10^9/L$ werden niet geïnccludeerd in de studie. De patiënten in de tinzaparinegroep ontvingen eenmaal daags full-dose tinzaparine-injecties (175 IE/kg subcutaan) gedurende de hele behandelingsperiode (6 maanden) en werden vergeleken met patiënten die eenmaal daags tinzaparine kregen gedurende 5-10 dagen, gevolgd door aan de dosis aangepaste warfarine (INR: 2,0-3,0) gedurende 6 maanden. De werkzaamheidsuitkomsten (DVT in de onderste ledematen en longembolie) en veiligheidsuitkomsten (bloedingsincidenten, door heparine geïnduceerde trombocytopenie en overlijden) werden beoordeeld door een geblindeerde commissie. Terugkerende VTE's traden op bij 31 van 449 patiënten in de tinzaparinegroep en 45 van 451 patiënten in de warfarinegroep (cumulatieve incidentie over 6 maanden: 7,2% voor tinzaparine vergeleken met 10,5% voor warfarine; hazard ratio [HR]: 0,65; 95% CI: 0,41-1,03; $p = 0,07$). Symptomatische DVT trad op bij 12 patiënten in de tinzaparinegroep en bij 24 patiënten in de warfarinegroep (HR: 0,48; 95% CI: 0,24-0,96; $p = 0,04$). Er was geen significant verschil in ernstige bloedingen (HR: 0,89; 95% CI: 0,40-1,99; $p = 0,77$), of sterfte door alle oorzaken (1,08; 95% CI: 0,85-1,36; $p = 0,54$). 08; 95% CI: 0,85-1,36; $p = 0,54$), maar aan de andere kant was er een statistisch significant verlaagd risico van klinisch-relevante, niet-ernstige bloedingen in de tinzaparin groep vergeleken met de warfarine groep (HR: 0,58; 95% CI: 0,40-0,84; $p = 0,004$).

In een vooraf gespecificeerde secundaire analyse van de CATCH studie, waar concurrerende uitkomsten werden gebruikt voor een regressieanalyse van de tijd tot de eerste klinisch-relevante bloeding (CRB; ernstige en klinisch-relevante, niet-ernstige events), was het risico op het hebben van ten minste één CRB event gedurende de 6 maanden durende studie significant lager in de tinzaparin groep ($n = 60/449$) dan in de warfarine groep ($n = 78/451$), HR: 0,64; 95% CI: 0,45-0,89; $p = 0,009$. De cumulatieve incidentie van CRB in de twee groepen verschilde bijna onmiddellijk en bleef een voordeel vertonen voor tinzaparine patiënten gedurende de zes maanden durende behandelingsperiode (zie figuur 1). In een multivariate analyse voor alle behandelingsgroepen bleek het risico op CRB toe te nemen met leeftijd > 75 jaar (HR 1,83) en intracraniale maligniteit (HR 1,97).



Figuur 1

In een secundaire analyse van de CATCH-studie werd het effect van nierinsufficiëntie (RI, gedefinieerd als glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) beoordeeld op basis van de werkzaamheid en veiligheid van antistollingstherapie bij patiënten met kanker-geassocieerde trombose. De onderzoekspopulatie voor deze analyse omvatte 864 patiënten (96%) voor wie een GFR-waarde van een centraal laboratorium beschikbaar was op het moment van randomisatie. Hiervan hadden 131 patiënten (15%) nierinsufficiëntie bij aanvang (69 in de tinzaparinegroep en 62 in de warfarinegroep). Nierinsufficiëntie bij patiënten met kanker-geassocieerde trombose die antistollingstherapie kregen was geassocieerd met een statistisch-significante toename in recidiverende VTE en ernstige bloedingen, maar er werd geen significante toename in klinisch-relevante bloedingen (CRB) of mortaliteit waargenomen. Langdurige behandeling met tinzaparine in de volledige therapeutische dosis, zonder dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie, verhoogde de incidentie van recidiverende VTE, CRB, ernstige bloedingen of mortaliteit niet in vergelijking met warfarine.

Een prospectieve, open-label klinische studie ("TICAT") includeerde 247 patiënten met actieve kanker en nieuw gediagnosticeerde DVT en/of longembolie. De gemiddelde duur van de behandeling met tinzaparine (175 IE/kg subcutaan eenmaal daags) was 15,6 (SD: 13,2) maanden. De incidentie van recidiverende VTE daalde tijdens de studie van 4,5% tijdens de eerste 6 maanden (95% CI: 2,2% -7,8%) tot 1,1% (95% CI: 0,1% -3,9%) tijdens de maanden 7-12 ($p = 0,08$). De incidentie van klinisch-relevante bloedingen was 0,9% per patiëntmaand (95% CI: 0,5% -1,6%) gedurende de eerste 6 maanden en 0,6% per patiëntmaand (95% CI: 0,2% -1,4%) gedurende de maanden 7-12. Eén patiënt (0,4%) overleed als gevolg van recidiverende longembolie en 2 patiënten (0,8%) overleden als gevolg van een bloeding.

Speciale patiëntenpopulaties

Populatie met nierinsufficiëntie

Het veiligheidsprofiel van tinzaparine (175 IE/kg eenmaal daags) gedurende 30 dagen werd onderzocht in een studie met 200 oudere patiënten met een CrCl van > 20 ml/min. De anti-Xa activiteit in plasma werd regelmatig gemeten. De gemiddelde leeftijd was 85,2 jaar (range: 70 tot 102) en de gemiddelde CrCl was $51,2 \pm 22,9$ ml/min. Van één sterfgeval werd vermoed dat het verband hield met de antistollingstherapie. Er werden drie ernstige bloedingen gemeld (1,5%). Door heparine geïnduceerde trombocytopenie werd bevestigd bij 2 patiënten (1%). Er werd geen correlatie waargenomen tussen anti-Xa-activiteit en CrCl of leeftijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Speciale patiëntenpopulaties

Zwangere vrouwen

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

Nierinsufficiëntie

Tinzaparine heeft een hoog, gemiddeld moleculair gewicht en er zijn klinische en preklinische aanwijzingen voor een significante niet-renale eliminatie van tinzaparine.

De waargenomen halfwaardetijd van een intraveneuze bolusinjectie toegediend aan dialysepatiënten is korter dan bij subcutane toediening aan gezonde vrijwilligers (ongeveer 2,5 uur versus ongeveer 3,7 uur).

In een prospectieve studie werd onderzocht of tinzaparine (175 anti-Xa IU/kg subcutaan eenmaal daags) accumuleerde gedurende 10 dagen behandeling bij 30 patiënten ouder dan 70 jaar, die een therapeutische dosis kregen voor acute trombo-embolische ziekte. Plasmaspiegels van anti-Xa en anti-IIa, evenals de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), werden vóór de eerste injectie bepaald op piekspiegels, d.w.z. 5 uur na de tweede injectie (dag 2) en op dag 5, 7 en 10. De patiënten waren gemiddeld 87 jaar oud (range: 71-96 jaar), hadden een lichaamsgewicht van 62,7 kg (range: 38-90 kg) en een gemiddelde CrCl van $40,6 \pm 15,3$ ml/min (range: 20-72 ml/min). Aangezien geen enkele patiënt een anti-Xa-activiteit boven 1,5 IE/ml had, werd de dosis niet aangepast. De gemiddelde maximale anti-Xa-spiegel was $0,66 \pm 0,20$ IE/ml (bereik: 0,26-1,04) op dag 2. Er was geen progressieve stijging van de anti-Xa-activiteit. Er was geen progressieve toename van de anti-Xa of anti-IIa activiteit na herhaalde dagelijkse behandeling met tinzaparine gedurende 10 dagen. Er werd geen correlatie gevonden tussen anti-Xa en anti-IIa activiteiten en leeftijd, gewicht of CrCl. Er traden geen ernstige bloedingen op en er waren geen trombo-embolische complicaties of sterfgevallen.

Pediatrische patiënten

Voorlopige gegevens over het gebruik van tinzaparine duiden erop dat jongere kinderen, met inbegrip van pasgeborenen en zuigelingen, tinzaparine sneller klaren en daardoor misschien een hogere dosis nodig hebben dan oudere kinderen. De gegevens zijn echter niet voldoende om aanbevelingen te doen voor het doseren, zie 4.2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De wegwerpspuiten zijn drie jaar houdbaar. EXP betekent: niet te gebruiken na.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen wegwerpspuiten met chloorbutylrubber stop, styreen butadien rubber beschermdop en veiligheidsklepje ter voorkoming van prik-incidenten.

Kartonnen omdoos met:

injectiespuiten 20.000 IE anti-Xa/ml

10 wegwerpspuiten à 0,4 ml

10 wegwerpspuiten à 0,5 ml

10 wegwerpspuiten à 0,6 ml

10 wegwerpspuiten à 0,7 ml

10 wegwerpspuiten à 0,8 ml

10 wegwerpspuiten à 0,9 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

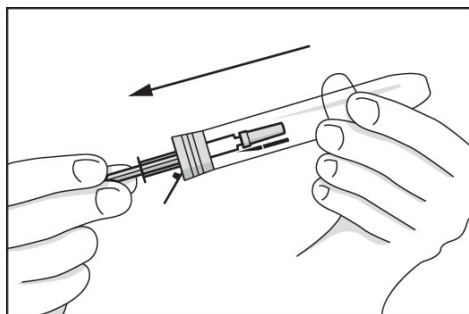
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik van innohep wegwerpspuiten

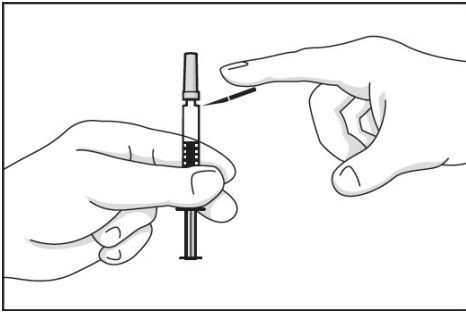
De luchtbel hoort in de spuit! Deze dient u NIET te verwijderen.

Was uw handen voordat u het geneesmiddel injecteert. Maak de huid met ontsmettingsalcohol schoon rond de injectieplaats en laat drogen.

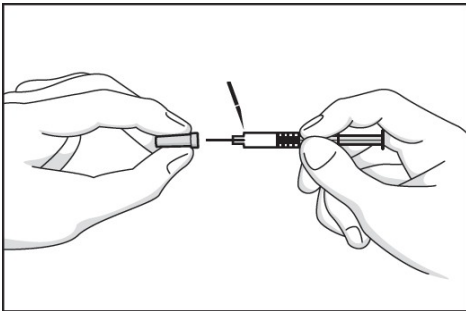
Subcutane injectie van innohep moet volgens de volgende stappen worden uitgevoerd:



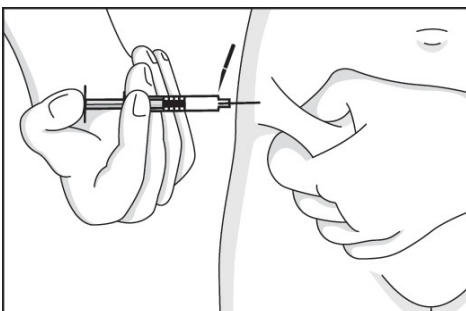
1. Open het buisje door het gekleurde deksel volledig naar achteren te buigen en neem de spuit eruit.



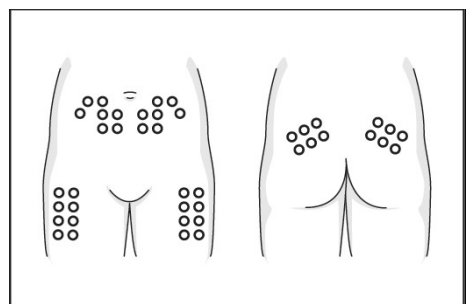
2. Buig het veiligheidsklepje weg van het grijze beschermdopje op de naald.



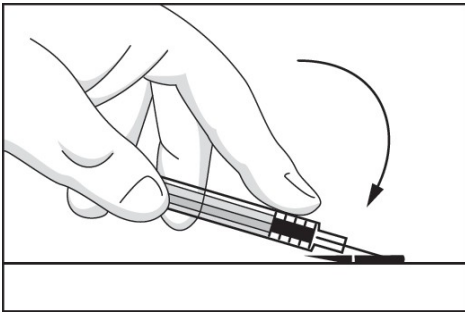
3. Verwijder het grijze beschermdopje zonder de naald te buigen. Verminder de hoeveelheid vloeistof in de spuit tot aan de dosis voorgeschreven door uw arts. Verwijder de oplossing door op de zuiger te duwen, zonder daarmee de luchtbel te verwijderen. Trek de zuiger niet terug en druk de luchtbel niet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



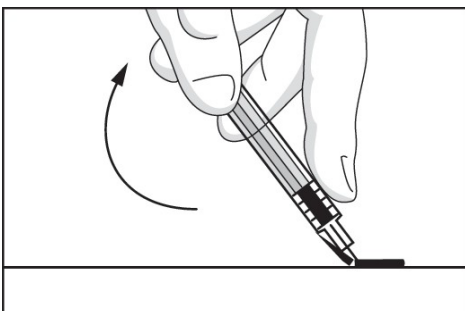
4. Neem een huidplooi losjes tussen duim en wijsvinger van de ene hand en steek met de andere hand de naald verticaal in de huidplooi, dit wil zeggen loodrecht ten opzichte van de huid.



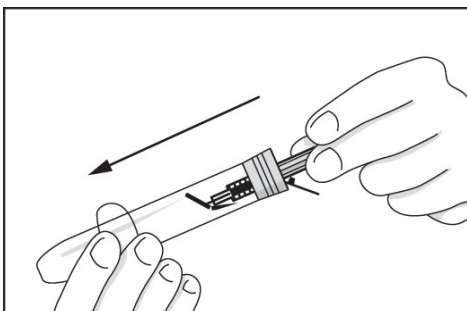
5. Injecteer langzaam de vereiste dosis in het vetweefsel van bijvoorbeeld de buikhuid, de buitenzijde van de dij, onderrug of bovenarm. Wacht enkele seconden om de oplossing de tijd te geven om zich te verdelen voordat u de naald verwijdt en de huidplooi loslaat.
6. Veeg eventueel bloed af met een doekje – wrijf niet. Kies de volgende keer een andere injectieplaats (bijvoorbeeld beurtelings aan de linker- en de rechterkant van de buik).



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



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



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

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

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

innohep 8.000 IE anti-Xa/0,4 ml, oplossing voor injectie	RVG 115703
innohep 10.000 IE anti-Xa/0,5 ml, oplossing voor injectie	RVG 20817
innohep 12.000 IE anti-Xa/0,6 ml, oplossing voor injectie	RVG 115704
innohep 14.000 IE anti-Xa/0,7 ml, oplossing voor injectie	RVG 20818
innohep 16.000 IE anti-Xa/0,8 ml, oplossing voor injectie	RVG 115705
innohep 18.000 IE anti-Xa/0,9 ml, oplossing voor injectie	RVG 20819

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

RVG 115703:	15 juli 2014
RVG 20817:	18 juni 1997
RVG 115704:	15 juli 2014
RVG 20818:	18 juni 1997
RVG 115705:	15 juli 2014
RVG 20819:	18 juni 1997

Datum van laatste verlenging:

RVG 20817:	18 juni 2017
RVG 20818:	18 juni 2017
RVG 20819:	18 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 6.1: 30 december 2025