

## 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:

natriumbisulfiet 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.

<b>Richtlijn voor geschikte doseringen voor verschillende lichaamsgewichten - 175 IE / kg lichaamsgewicht eenmaal daags subcutaan</b>			
	<b>Kg*</b>	<b>Internationale eenheden (IE)</b>	<b>Injectie-volume (ml)</b>
<b>20.000 IE/ml in injectiespuiten met schaalverdeling</b>	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 bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie. Risicofactoren zijn diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, verhoogde plasma kaliumwaarde voorafgaand aan de behandeling, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de plasma kaliumwaarden kunnen verhogen en langdurig gebruik van innohep. Bij risicopatiënten moet de plasma kaliumwaarde worden gemeten voor aanvang van de behandeling met innohep en regelmatig daarna. Heparine-gerelateerde hyperkaliëmie is meestal reversibel na staken van de behandeling, hoewel een andere aanpak overwogen dient te worden wanneer het gebruik van innohep levensreddend is (bijvoorbeeld de kaliuminname verminderen, stoppen met geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden).

### Hartklepprothese

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

*Zwangere patiënten met kunsthartkleppen:* tinzaparine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen. Trombosering is gemeld bij deze vrouwen tijdens volledige ontstolling met tinzaparine of andere 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 natriumbisulfiet. 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. Profylaxische doseringen mogen gebruikt worden als er ten minste een periode van 12 uur tijd wordt genomen tussen de laatste toediening van innohep en de plaatsing van de naald of katheterplaatsing (zie rubriek 4.3 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 huidrupties (bijvoorbeeld Stevens-Johnson syndroom), angio-oedeem en anafylaxie. Behandeling dient meteen gestaakt te worden bij de minste verdenking van zulke ernstige reacties.

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

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

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

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

Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Hyperkaliëmie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$	Hemorragie Hematoom
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Blauwe plekken, ecchymose en purpura
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Verhoogde leverenzymen (waaronder verhoogde transaminases, ALT, AST, GGT en LDH)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
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 huidrupties (waaronder Stevens-Johnson syndroom) Huidnecrose Angio-oedeem Urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Osteoporose (bij langdurige behandeling)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$	Priapisme
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$	Injectieplaatsreactie (waaronder. injectieplaatshematoom, injectieplaatshemorragie, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, nodule op injectieplaats, injectieplaatserythem 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](http://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.

innohep is een laag-moleculair gewicht heparine dat vergeleken met standaard heparine sterkere anti-Xa activiteit en een zwakkere anti-IIa activiteit vertoont.

Bij de mens is de anti-trombotische effectiviteit aangetoond.

Bij de aanbevolen dosering worden de globale stollingstesten (protrombintijd en/of APTT) in geringe mate beïnvloed.

In de IRIS (innohep in Renal Insufficiency Study) studie werd behandeling met innohep (175 IE/kg eenmaal daags) met ongefractioneerde heparine (UFH) vergeleken voor de initiële behandeling (90 dagen) van diep-veneuze trombose (DVT) en/of pulmonaire embolie (PE) in patiënten  $\geq 70$  jaar met nierinsufficiëntie (berekende creatinine klaring van  $\leq 30$  ml/min (Cockcroft Gault)) en in patiënten  $\geq 75$  jaar met een creatinine klaring van  $\leq 60$  ml/min. Vanaf dag 1-3 werden deze patiënten daarnaast behandeld met orale anticoagulantia (vitamine K-antagonisten) en de studiemedicatie werd gecontinueerd voor ten minste 5 dagen en totdat de international normalized ratio (INR) op twee opeenvolgende dagen tussen de 2-3 was. De behandeling werd vervolgens voortgezet met alleen orale anticoagulantia en de patiënten werden gevolgd tot 90 dagen na de start van de behandeling.

De studie werd vroegtijdig gestopt nadat bij een interim analyse een hogere mortaliteit werd waargenomen in de innohep groep (31/269; 11.5%) versus de UFH groep (17/268; 6.3 %; zie ook sectie 4.4). Het verschil in mortaliteit bleek niet het gevolg van bloedingen of VTE en zou kunnen worden verklaard door een disbalans in de twee behandelgroepen voor wat betreft de aanwezigheid van diverse risicofactoren die op zichzelf ook geassocieerd zijn met een hogere sterftekans.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van innohep zijn bestudeerd door middel van het meten van anti-Xa activiteit.

Na subcutane toediening is de biologische beschikbaarheid ongeveer 80%. De biologische beschikbaarheid is variabel, maar veelal hoger dan die van conventionele heparine (20-30%).

Farmacokinetische karakteristieken berekend aan de hand van anti-factor Xa activiteit in plasma vertonen een grote interindividuele variatie. Na subcutane injectie zijn de absorptiehalfwaardetijd (1,5-7,5 uur) en de eliminatiehalfwaardetijd (1-2 uur) zodanig lang dat een enkele subcutane injectie per dag voldoende lang werkzaam blijft. Het schijnbare distributievolume van innohep is 2-7 liter. De totale klaring is 20-50 ml/min.



Tinzaparine wordt in de lever in beperkte mate gemetaboliseerd door een depolymerisatie en wordt via de nieren uitgescheiden in een onveranderde of bijna onveranderde vorm.

Na herhaalde subcutane toediening kon geen cumulatie worden aangetoond. Tussen plasma-activiteit en dosering bestaat een lineair verband. De farmacokinetische activiteit van innohep werd ook tijdens de zwangerschap bestudeerd. Tijdens de zwangerschap werd een kleine daling van de anti-Xa waarden gevonden die niet significant verschilde van niet zwangere vrouwen.

#### *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**

natriumbisulfiet, 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.

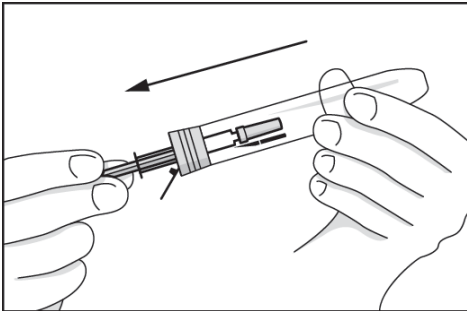
## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Instructies voor gebruik van innohep wegwerpspuiten

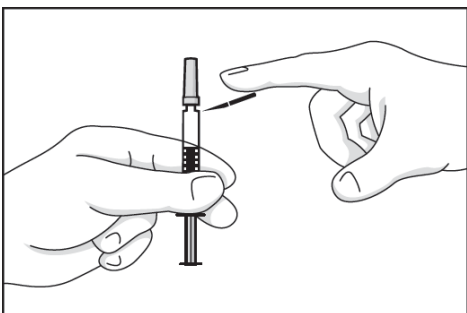
De luchtbel hoort in de spuit! Deze dient u NIET te verwijderen.

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

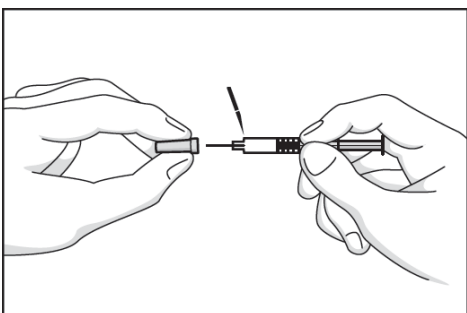
Subcutane injectie van innohep moet volgens de volgende stappen worden uitgevoerd:



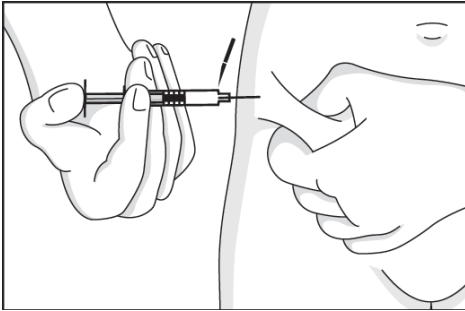
1. Open het busje door het gekleurde deksel volledig naar achteren te buigen en neem de spuit eruit.



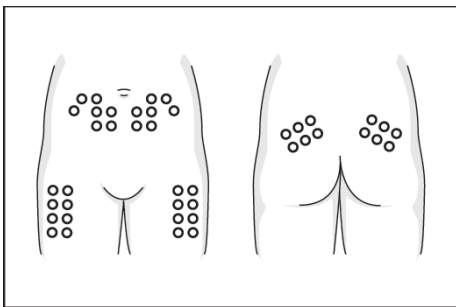
2. Buig het veiligheidsklepje weg van het grijze beschermdopje op de naald.



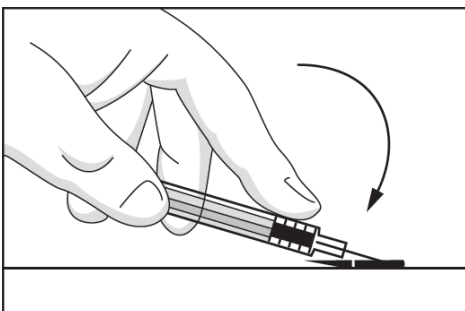
3. Verwijder het grijze beschermdopje zonder de naald te buigen. Verminder de hoeveelheid vloeistof in de spuit tot aan de dosis voorgeschreven door uw arts. Verwijder de oplossing door op de zuiger te duwen, zonder daarmee de luchtbel te verwijderen. Trek de zuiger niet terug en druk de luchtbel niet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



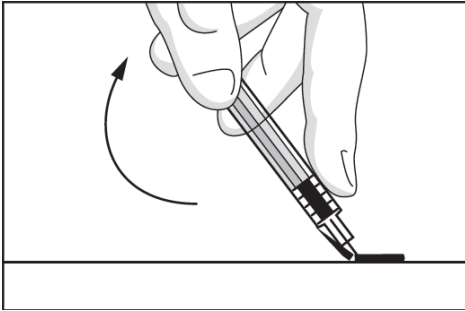
4. Neem een huidplooi losjes tussen duim en wijsvinger van de ene hand en steek met de andere hand de naald verticaal in de huidplooi, dit wil zeggen loodrecht ten opzichte van de huid.



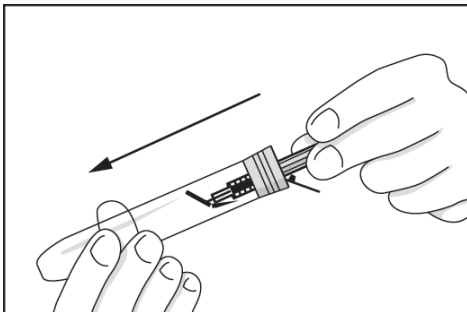
5. Injecteer langzaam de vereiste dosis in het vetweefsel van bijvoorbeeld de buikhuid, de buitenzijde van de dij, onderrug of bovenarm. Wacht enkele seconden om de oplossing de tijd te geven om zich te verdelen voordat u de naald verwijdert en de huidplooi loslaat.
6. Veeg eventueel bloed af met een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



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



8. U kunt de gebruikte spuit in het busje plaatsen met de naald naar beneden of u kunt de gebruikte spuit in een naaldencontainer steken. De spuit is nu beveiligd en het busje 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](mailto: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 rubriek 6.5: 24 februari 2023