

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tinzaparine natrium

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium (in totaal < 23 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, in voorgevulde spuiten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassenen:

Toediening gebeurt door subcutane injectie.

Patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan met een matig risico op trombo-embolische voorvallen:

3.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, 2 uur vóór de chirurgische ingreep en vervolgens eenmaal daags zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan met een hoog risico op trombo-embolische voorvallen, bv. die orthopedische of oncologische chirurgie ondergaan:

4.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, 12 uur vóór de chirurgische ingreep en vervolgens eenmaal daags zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Niet-chirurgische patiënten geïmmobiliseerd door een acute medische aandoening:

3.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij matig risico op VTE of 4.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij patiënten met hoog risico op VTE. De toediening dient voortgezet te worden zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Neuraxiale anesthesie

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

Hemodialyse en hemofiltratie bij volwassenen:

Duur van 4 uur of minder:

Een bolusinjectie van 2.000 tot 2.500 I.E. anti-Xa bij de start van de dialyse.

Duur van meer dan 4 uur:

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

Dosisaanpassing:

Indien nodig, kan de bolusdosis geleidelijk verhoogd of verlaagd worden in stappen van 500 I.E. anti-Xa totdat een bevredigende respons wordt verkregen. De gebruikelijke dosering ligt tussen 2.000-4.500 I.E. anti-Xa.

In geval van gelijktijdige transfusie van bloed of geconcentreerde rode bloedlichaampjes, kan een extra bolusinjectie van 500-1.000 I.E. anti-Xa worden toegediend.

Bewaking van de dosis:

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

Uitwisselbaarheid

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

Nierfunctiestoornissen

Bij vermoeden van nierfunctiestoornissen dient de nierfunctie gemeten te worden met een formule gebaseerd op serumcreatinine om de creatinineklaring te bepalen.

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

Ouderen

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

Gewicht

Voor patiënten met een zeer laag of zeer hoog lichaamsgewicht, kan 50 I.E. anti-Xa per kg lichaamsgewicht eenmaal daags overwogen worden als alternatief voor een vaste dosering.

Voor patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, wordt de eerste dosis subcutaan gegeven, 2 uur voor de ingreep. De toediening dient eenmaal daags voortgezet te worden zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE

Wijze van toediening

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neuraxiale anesthesie

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

laatste profylactische dosis en de plaatsing van de naald of de katheter. Bij continue technieken moet een zelfde periode in acht worden genomen voordat de katheter verwijderd wordt.

Bovendien mag de behandeling met innohep niet hervat worden tot ten minste 4 – 6 uur na de spinale anesthesie of verwijdering van de katheter. Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van neurologische schade.

Hemorragie

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

Intramusculaire injecties

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

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie

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

Hyperkaliëmie

Heparine producten kunnen de productie van aldosteron door de 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).

Hartkleprothese

Er zijn geen studies gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van innohep voor de preventie van trombose bij patiënten met een hartkleprothese. 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 ontstopping met tinzaparine of andere LMWHs. Behandeling met antistollingsmiddelen in deze situatie is voorbehouden aan artsen met speciale expertise op dit gebied (zie rubriek 4.6).

Nierfunctiestoornissen

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

Ouderen

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

Uitwisselbaarheid

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

Waarschuwingen voor hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Epidurale anesthesie

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

Zwangere vrouwen met hartklepprothese

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

Ernstige allergische reacties komen soms voor. Hieronder vallen zeldzame gevallen van huidnecrose, toxische 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

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

Soms $\geq 1/1.000$ 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
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 hematoom op de injectieplaats, bloeding, pijn, pruritus, nodulus, erytheem en extravasatie)

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: tinzaparine
 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 ≥ 70 jaar met nierinsufficiëntie (berekende creatinine klaring van ≤ 30 ml/min (Cockcroft Gault)) en in patiënten ≥ 75 jaar met een creatinine klaring van ≤ 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.

Pediatrie patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

innohep is net als andere heparines slechts minimaal toxisch. Dit is bewezen met studies naar acute, sub-acute en chronische toxiciteit, reproductie-toxiciteit en mutageniteit. 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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De wegwerpspuiten zijn 3 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Kartonnen omdoos met:

injectiespuiten 10.000 IE anti-Xa/ml

2 of 10 wegwerpspuiten à 0,35 ml

2 of 10 wegwerpspuiten à 0,45 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

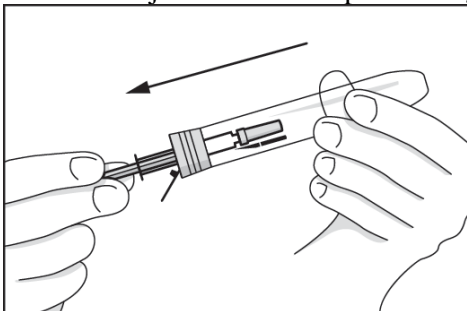
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik van innohep wegwerpspuiten

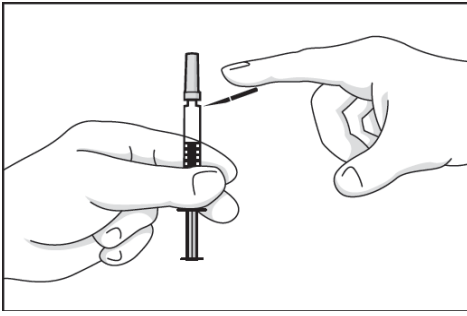
De luchtbel hoort in de spuit! Deze dient u NIET te verwijderen.

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

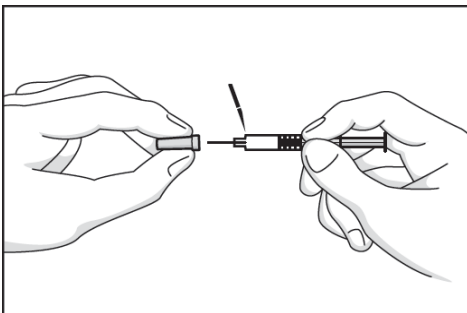
Subcutane injectie van innohep moet volgens de volgende stappen worden uitgevoerd:



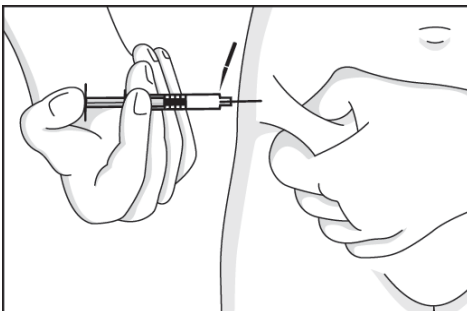
1. Open het buisje door het gekleurde deksel volledig naar achteren te buigen en neem de spuit eruit.



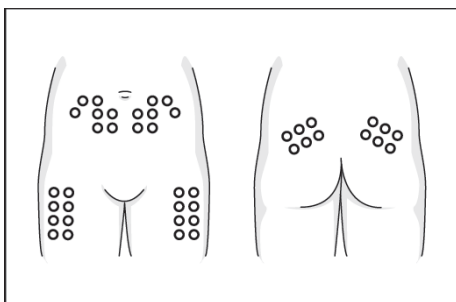
2. Buig het veiligheidsklepje weg van het grijze beschermdopje op de naald.



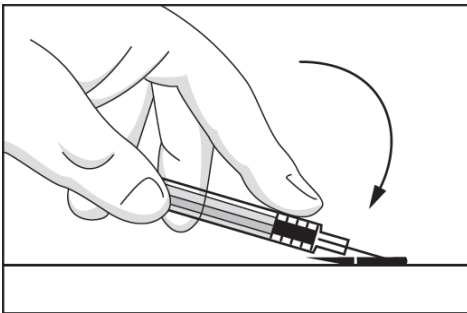
3. Verwijder het grijze beschermdopje zonder de naald te buigen. Verminder de hoeveelheid vloeistof in de spuit tot aan de dosis voorgeschreven door uw arts. Verwijder de oplossing door op de zuiger te duwen, zonder daarmee de luchtbel te verwijderen. Trek de zuiger niet terug en druk de luchtbel niet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



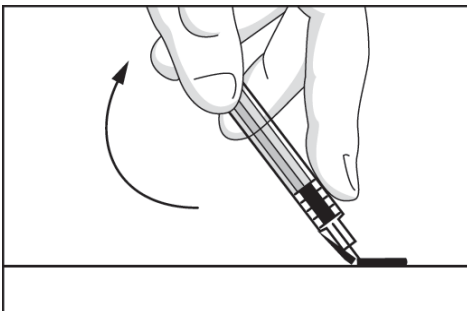
4. Neem een huidplooi losjes tussen duim en wijsvinger van de ene hand en steek met de andere hand de naald verticaal in de huidplooi, dit wil zeggen loodrecht ten opzichte van de huid.



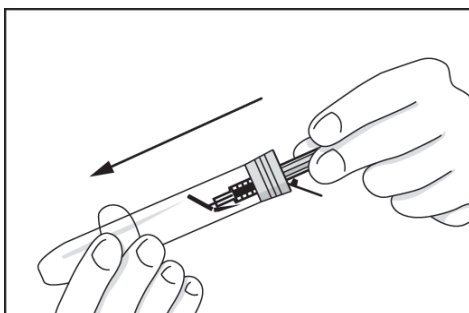
- Injecteer langzaam de vereiste dosis in het vetweefsel van bijvoorbeeld de buikhuid, de buitenzijde van de dij, onderrug of bovenarm. Wacht enkele seconden om de oplossing de tijd te geven om zich te verdelen voordat u de naald verwijdert en de huidplooi loslaat.
- Veeg eventueel bloed af met een doekje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



- 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.



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



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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

RVG 14781: 20 mei 1992
RVG 22478: 6 juli 1999

Datum van laatste verlenging:

RVG 14781: 20 mei 2017
RVG 22478: 6 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 24 februari 2023