

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

innohep 2.500 IE anti-Xa/0,25 ml oplossing voor injectie  
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

innohep 2.500 IE anti-Xa/0,25 ml : Tinzaparine natrium 2.500 IE anti-Xa  
innohep 3.500 IE anti-Xa/0,35 ml : Tinzaparine natrium 3.500 IE anti-Xa  
innohep 4.500 IE anti-Xa/0,45 ml : Tinzaparine natrium 4.500 IE anti-Xa

#### 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 spuit

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 bij volwassenen:

Toediening gebeurt door subcutane injectie.

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

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

## Samenvatting van de Productkenmerken

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

4.500 IE 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 IE anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij matig risico op VTE of 4.500 IE 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 tromboprofylaxe 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 bolus injectie van 2.000 tot 2.500 IE anti-Xa bij de start van de dialyse.

*Duur van meer dan 4 uur:*

Een bolus injectie van 2.500 IE anti-Xa bij de start van de dialyse/filtratie, gevolgd door 750 IE anti-Xa/uur als een continu infuus.

*Dosisaanpassing:*

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

In geval van gelijktijdige transfusie van bloed of geconcentreerde rode bloedlichaampjes, kan een extra bolusinjectie van 500-1.000 IE 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 IE 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 werkzaamheid van innohep bij kinderen onder de 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

## Samenvatting van de Productkenmerken

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 IE 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 SC 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 IE 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 bloeding of predisponerende condities voor een ernstige bloeding. Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als deze voldoet aan één van de volgende drie criteria:
  - a) treedt op in een kritieke locatie of orgaan (bv. intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal, intra-uterien of intramusculair met compartiment syndroom),
  - b) veroorzaakt een daling in hemoglobinewaarden van 20 g/l (1,24 mmol/l) of meer, of
  - c) leidt tot transfusie van 2 of meer eenheden met volbloed of rode bloedcellen.
- Septische endocarditis.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Neuraxiale anesthesie

Voorzichtigheid is geboden wanneer neuraxiale anesthesie of lumbaalpunctie wordt uitgevoerd bij patiënten die profylactische doseringen van 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.

## Samenvatting van de Productkenmerken

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.

### Bloeding

Voorzichtigheid is geboden wanneer innohep wordt toegediend aan patiënten met een bloedingsrisico. Zie rubriek 4.3 voor patiënten met een risico op ernstige bloeding. 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 moeten ook gelijktijdige intramusculaire injecties vermeden 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 ontwikkelen (type II) (zie rubriek 4.3 en 4.8). De trombocytenwaarden normaliseren gewoonlijk binnen 2 tot 4 weken na het staken van de behandeling.

### 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 kaliumwaarden 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 het staken van de behandeling, hoewel een andere aanpak overwogen moet worden wanneer behandeling met innohep als levensreddend beschouwd wordt (bv. de kaliuminname verminderen, stoppen met geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden).

### Kunsthartkleppen

Therapeutisch falen werd gerapporteerd bij patiënten met kunsthartkleppen die behandeld werden met volledige anticoagulatie doseringen van innohep en andere laag moleculair gewicht heparines. innohep wordt niet aanbevolen bij deze populatie.

### 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 moleculair gewicht heparines dienen niet door elkaar gebruikt te worden, wegens verschillen in farmacokinetiek en biologische activiteiten. Overschakelen naar een andere laag moleculair 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, d.w.z. 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 remmers van de bloedplaatjes-aggregatie (bv. acetylsalicylzuur en andere NSAIDs), trombolytica, vitamine K-antagonisten, geactiveerd proteïne C, directe remmers van factor Xa en IIa. Deze combinaties moeten worden vermeden of zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een anticoagulatie-behandeling bij zwangere vrouwen vereist de betrokkenheid van een specialist.

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 2.200 zwangerschaps-uitkomsten) duidt erop dat tinzaparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Tinzaparine passeert de placenta niet. innohep kan tijdens alle trimesters van de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

##### *Epidurale anesthesie*

Vanwege het risico op spinale hematomen zijn behandeldoseringen van innohep (175 IE/kg) gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxiale anesthesie krijgen. 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 naald- of katheterplaatsing.

##### *Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen*

Therapeutisch falen werd gerapporteerd bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die behandeld werden met volledige anticoagulatie doseringen van innohep en andere laag moleculair gewicht heparines. innohep wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

##### Borstvoeding

Uit dieronderzoek is gebleken dat excretie van innohep in moedermelk minimaal is.

Het is niet bekend of tinzaparine uitgescheiden wordt in moedermelk bij mensen. Hoewel orale absorptie van laag moleculair gewicht heparines onwaarschijnlijk is, kan een risico voor de pasgeborene/zuigeling niet worden uitgesloten.

In risicopatiënten is de incidentie van veneuze trombo-embolische aandoeningen vrij hoog tijdens de eerste 6 weken na de bevalling.

Er moet een beslissing genomen worden om de borstvoeding te staken of om de innohep behandeling te staken of af te zien van behandeling met innohep, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies gedaan met innohep naar de invloed op de fertiliteit.

#### **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 bloeding, anemie als gevolg van bloeding en reacties op de injectieplaats.

Een bloeding kan elk orgaan betreffen en kan van verschillende graad van ernst zijn. Complicaties treden vooral op indien hoge doseringen worden toegediend. Hoewel ernstige bloedingen niet vaak voorkomen, 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 ontvangst van 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 patiënten met diabetes mellitus of met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Ernstige allergische reacties komen soms voor. Hieronder vallen zeldzame gevallen van huidnecrose, toxische huidrupties (bv. Stevens-Johnson syndroom), angio-oedeem en anafylaxie. Behandeling dient meteen gestaakt te worden bij het minste vermoeden 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 naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt. Per orgaansysteem worden de bijwerkingen naar aflopende frequentie gerangschikt. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van 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  $< 1/10.000$

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
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
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ 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 $< 1/10$	Bloeding Hematoom
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Kneuzing, ecchymose en purpura
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Leverenzymen verhoogd (waaronder verhoogde transaminases, ALT, AST en GGT)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	

## Samenvatting van de Productkenmerken

Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$	Dermatitis (waaronder allergische en bulleuze dermatitis) Rash 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 $< 1/10$	Reacties op de injectieplaats (waaronder hematoom op de injectieplaats, bloeding, pijn, pruritus, nodulus, erytheem en extravasatie)

### Pediatische patiënten

Beperkte informatie afkomstig van één studie en postmarketing gegevens geven aan dat het bijwerkingenpatroon 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 voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Bloeding 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 het staken van de behandeling. Voor ernstige bloeding kan toediening van het antidotum protaminesulfaat noodzakelijk zijn. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, groep heparine

ATC-code: B01AB10

#### Werkingsmechanisme

Tinzaparine natrium is een laag moleculair gewicht heparine afkomstig van varkens met een anti-Xa/anti-IIa-verhouding tussen 1,5 en 2,5. Tinzaparine natrium wordt geproduceerd door enzymatische depolymerisatie van conventionele ongefractioneerde heparine. Zoals conventionele heparine, fungeert natrium tinzaparine als antistollingsmiddel door potentiëren van de antitrombine III remming van geactiveerde stollingsfactoren, voornamelijk factor Xa.

## Samenvatting van de Productkenmerken

De biologische activiteit van tinzaparine natrium wordt gestandaardiseerd ten opzichte van de huidige "Internationale standaarden voor laag moleculair gewicht heparines", en uitgedrukt in anti-Xa internationale eenheden (IE).

De anti-Xa activiteit van tinzaparine natrium is ten minste 70 en ten hoogste 120 IE/mg. De anti-IIa activiteit van tinzaparine natrium is ongeveer 55 IE/mg. De karakteristieke waarde van de massagemiddelde moleculaire massa van tinzaparine natrium is ongeveer 6.500 daltons.

### 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

#### *Veneuze trombo-embolie profylaxe bij chirurgie met matig risico*

In een dubbelblind onderzoek in meerdere centra met 1.290 patiënten die een algemene chirurgische ingreep ondergingen, werden de patiënten willekeurig toegewezen aan groepen die ofwel twee doses tinzaparine (2.500 IE; n = 431 of 3.500 IE; n = 430), ofwel een bolusdosis heparine van 5.000 IE (n = 429) kregen om diepe veneuze trombose (DVT) te voorkomen. Het type operatie was meestal abdominaal (71%), gynaecologisch (13%) en urologisch (10%) en 57% van alle patiënten was ouder dan 60 jaar. De behandelingen werden 2 uur voor de operatie subcutaan toegediend en werden 7 tot 10 dagen voortgezet, en patiënten die langdurige profylaxe nodig hadden, gingen na 10 dagen door met heparine. De incidentie van DVT vóór dag 8 was 3,7% (2.500 IE), 1,6% (3.500 IE) en 1,6% (heparine). Tijdens de follow-up periode van 1 maand was er een significant hogere incidentie van oppervlakkige en/of diepe veneuze trombose in de 2.500 IE tinzaparinegroep (6%) vergeleken met de 3.500 IE-groep (2,6%) en de heparinegroep (3,5%). Alle soorten bloedingen kwamen voor bij ongeveer 10% van elke groep tijdens het verblijf in het ziekenhuis en bij 3% vanaf het ontslag en na 1 maand, zonder statistisch significante verschillen tussen de drie groepen.

#### *Veneuze trombo-embolie profylaxe bij chirurgie met hoog risico*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met 440 patiënten die een totale heupvervangende operatie ondergingen, werden de patiënten willekeurig toegewezen aan groepen die ofwel enoxaparine (4.000 IE eenmaal daags) of tinzaparine (4.500 IE eenmaal daags) kregen gedurende 15 dagen met de eerste injectie 12 uur voor de operatie. De incidentie van DVT was 20,1% (44/219) bij de enoxaparine patiënten en 21,7% (48/221) bij de tinzaparine patiënten. Proximale DVT kwam voor bij 10,5% (23/219) van de enoxaparine patiënten en bij 9,5% (21/221) van de tinzaparine patiënten. Ernstige bloedingen werden alleen waargenomen in verband met de operatiewond (4 patiënten in de enoxaparinegroep en 2 in de tinzaparinegroep). Niet-ernstige bloedingen kwamen voor bij 21 patiënten in de enoxaparinegroep en 13 in de tinzaparinegroep.

#### *Profylaxe bij hemodialysepatiënten*

Een open-label langetermijnstudie met 1.429 hemodialyse sessies met 52 patiënten toonde geen of minimale trombose in 92,8% (1.326/1.429) en een bevredigend antistollingseffect in 96% (1.370/1.427) van de sessies wanneer tinzaparine werd toegediend als een enkele bolusdosis. De gemiddelde dosis tinzaparine was 2.139 IE tijdens de eerste sessies en 2.186 IE tijdens de laatste sessies van de studie. Bloedingen in de huid of slijmvliezen werden waargenomen in 27/1.408 (1,9%) van de dialysesessies.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na subcutane toediening bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid, gebaseerd op anti-Xa activiteit, ongeveer 90% en de maximale activiteit wordt bereikt na 4 tot 6 uur. De terminale eliminatie-halfwaardetijd bedraagt ongeveer 3,7 uur.

Tinzaparine natrium ondergaat in de lever een geringe metabolisatie door depolymerisatie en wordt in ongewijzigde of praktisch ongewijzigde vorm uitgescheiden via de nieren.

### *Speciale patiëntenpopulaties*

#### *Zwangere vrouwen*

De farmacokinetische activiteit van tinzaparine werd bestudeerd bij zwangere vrouwen. Gegevens uit opeenvolgende farmacokinetische monitoring van 55 zwangere vrouwen geven aan dat de farmacokinetische eigenschappen niet verschillen van de farmacokinetische eigenschappen bij vrouwen die niet zwanger zijn.

#### *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 open-label, gerandomiseerde, farmacokinetisch vergelijkende studie werd onderzocht of er accumulatie optrad na herhaalde dagelijkse profylactische doses van tinzaparine (4.500 IE) of enoxaparine (4.000 IE) gedurende 8 dagen bij oudere patiënten (> 75 jaar) met nierinsufficiëntie (CrCl: 20 tot 50 ml/min) en een lichaamsgewicht < 65 kg. 55 patiënten werden geïncludeerd in de analyse. De gemiddelde anti-Xa activiteit steeg significant in de enoxaparinegroep (van 0,55 op dag 1 tot 0,67 op dag 8;  $p < 0,001$ ), maar niet in de tinzaparinegroep (van 0,44 op dag 1 tot 0,46 op dag 8;  $p = 0,296$ ). Er deden zich geen VTE voor. Vijf gevallen van bloeding, waarvan twee ernstig, traden op in de tinzaparinegroep en vier gevallen van bloeding, waarvan één ernstig, in de enoxaparinegroep.

In een prospectieve observationele studie met meerdere dosissen werd de bioaccumulatie van tinzaparine geëvalueerd. De studie omvatte 28 patiënten die tinzaparine voorgeschreven kregen voor niet-chirurgische tromboseprofylaxe en met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (gemiddelde eGFR bij aanvang 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). De patiënten kregen eenmaal daags 3.500 IE, met een verlaging naar 2.500 IE eenmaal daags als hun lichaamsgewicht < 40 kg was, of een verhoging naar 4.500 IE eenmaal daags bij een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. De mediane piek van de anti-Xa-spiegels (bereik) werd gemeten in het 4e uur op dag 2 op 0,07 (0-0,24) IE/ml, 0,11 (0,07-0,25) IE/ml op dag 5 en 0,09 (0,07-0,31) IE/ml op dag 8. Er was geen statistisch significante toename in de anti-Xa piekspiegels in de tijd tussen dag 2 en dag 5. Het variatiebereik voor de anti-Xa piekspiegels was vergelijkbaar met eerder gepubliceerde gegevens voor chirurgische patiënten met normale nierfunctie, die 3.500 IU tinzaparine kregen. Alle anti-Xa pieken bleven onder 0,4 IE/mL en de anti-Xa dalspiegels waren niet detecteerbaar, wat wijst op de afwezigheid van bioaccumulatie. Bij geen enkele patiënt traden trombotische complicaties of ernstige bloedingen op.

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Heparines en laag moleculair gewicht heparines (LMGH) zijn over het algemeen slechts licht toxisch, en dat geldt ook voor tinzaparine natrium. Het belangrijkste effect waargenomen in studies van acute, subacute en chronische toxiciteit, reproductietoxiciteit en mutageniciteit is bloeding veroorzaakt door de zeer hoge doseringen toegediend.

Na intramusculaire toediening van LMGH bij dieren werden necrotiserende hematomen waargenomen. Osteoporotische effecten werden aangetoond in een 12 maanden durende studie bij ratten. Bij dieronderzoek bij ratten en konijnen, werd geen teratogeen effect van LMGH in doseringen gaande tot 25 mg/kg lichaamsgewicht aangetoond. Foetusen die prenataal blootgesteld werden aan 10 mg/kg lichaamsgewicht bleken een lager lichaamsgewicht te hebben dan de controles.

Samenvatting van de Productkenmerken

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaattrihydraat – natriumhydroxide – water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen voorgevulde spuit met chloorbutylrubber stopper, synthetisch polyisopropreen styreen butadiëen rubber beschermkap en veiligheidsklepje:

Doos met

2 en 10 voorgevulde spuiten van 0,25 ml

2 en 10 voorgevulde spuiten van 0,35 ml

2 en 10 voorgevulde spuiten van 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.

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

LEO Pharma N.V./S.A.

Duwijkstraat 17

B-2500 Lier

Tel: 03/740 78 68

e-mail: [leo-pharma.be@leo-pharma.com](mailto:leo-pharma.be@leo-pharma.com)

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

innohep 2.500 IE anti-Xa/0,25 ml: BE184353

innohep 3.500 IE anti-Xa/0,35 ml: BE184344

innohep 4.500 IE anti-Xa/0,45 ml: BE184335

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 1997

Datum van laatste verlenging: 3 november 2003

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024