

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 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

innohep 8.000 IE anti-Xa/0,4 ml	:	Tinzaparine natrium 8.000 IE anti-Xa
innohep 10.000 IE anti-Xa/0,5 ml	:	Tinzaparine natrium 10.000 IE anti-Xa
innohep 12.000 IE anti-Xa/0,6 ml	:	Tinzaparine natrium 12.000 IE anti-Xa
innohep 14.000 IE anti-Xa/0,7 ml	:	Tinzaparine natrium 14.000 IE anti-Xa
innohep 16.000 IE anti-Xa/0,8 ml	:	Tinzaparine natrium 18.000 IE anti-Xa
innohep 18.000 IE anti-Xa/0,9 ml	:	Tinzaparine natrium 18.000 IE anti-Xa

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium metabisulfaat (1,83 mg/ml) en natrium (tot 40 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, in voorgevulde spuit

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Behandeling van volwassenen*

175 IE anti-Xa/kg lichaamsgewicht 1 x/dag via subcutane inspuiting gedurende minstens 6 dagen en tot een gepaste orale anticoagulatie is ingesteld.

## Samenvatting van de Productkenmerken

### *Langdurige behandeling van volwassen patiënten met actieve kanker*

175 IE anti-Xa/kg lichaamsgewicht 1 x/dag via subcutane inspuiting gedurende een aanbevolen behandelingsperiode van 6 maanden. Het voordeel van een voortgezette anticoagulatiebehandeling langer dan 6 maanden moeten worden geëvalueerd.

### *Neuraxiale anesthesie*

Behandelingdoseringen van innohep (175 IE/kg) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxiale anesthesie krijgen, zie rubriek 4.3. Bij geplande neuraxiale anesthesie moet de behandeling met innohep gedurende ten minste 24 uur voordat de procedure uitgevoerd wordt gestaakt worden. De behandeling met innohep mag niet hervat worden tot ten minste 4-6 uur na de spinale anesthesie of verwijdering van de katheter.

### *Uitwisselbaarheid*

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

### *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 een innohep behandeling 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 anti-factor Xa-activiteit. Wanneer het anti-factor Xa niveau zich onder of boven het gewenste niveau bevindt, moet de dosis innohep respectievelijk verhoogd of verlaagd worden, en de anti-factor Xa meting dient herhaald te worden na 3-4 nieuwe dosissen. Deze aanpassing van de dosering moet worden herhaald totdat het gewenste anti-factor Xa-niveau wordt bereikt. Ten geleide, de gemiddelde niveaus tussen de 4 en 6 uur na toediening bij gezonde vrijwilligers en patiënten zonder ernstige nierinsufficiëntie lagen tussen 0,5 en 1,5 IE/anti-factor Xa IE/ml. Anti-factor Xa-activiteit bepalingen gebeurden door een chromogene assay.

### *Ouderen*

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

### 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. 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.

Doseringen worden toegediend in stappen van 1.000 IE, wat vergemakkelijkt wordt door de 0,05 ml schaalverdeling op de spuiten. De berekende dosis, gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, moet daarom eventueel worden aan- of afgerond. Indien nodig, moet het overtollige volume worden verwijderd, om de gepaste dosering voor subcutane injectie te bekomen.

<b>Gids voor gepaste doseringen voor verschillende lichaamsgewichten - 175 IE/kg lichaamsgewicht subcutaan éénmaal daags</b>			
	<b>kg*</b>	<b>Internationale eenheden (IE)</b>	<b>Injectie volume (ml)</b>
<b>20.000 IE/ml in spuiten 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, dient dezelfde berekening gemaakt te worden als hierboven om de gepaste dosering/volume te bepalen

#### 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, intra spinaal, 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.
- Behandeldoseringen van innohep (175 IE/kg) zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxiale anesthesie krijgen. Bij geplande neuraxiale anesthesie moet de behandeling met innohep gedurende ten minste 24 uur voordat de procedure uitgevoerd wordt gestaakt worden. De behandeling met innohep mag 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.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Bloeding

Voorzichtigheid is geboden wanneer innohep wordt toegediend aan patiënten met een verhoogd 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 bloedplaatjes moet 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.

Regelmatige controle van de bloedplaatjes geldt ook voor langdurige behandeling van met kanker geassocieerde trombose, vooral tijdens de eerste maand, aangezien 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 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 gewoonlijk reversibel na het staken van de behandeling, hoewel een andere aanpak overwogen moet worden wanneer het gebruik van 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 een innohep behandeling 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 maat 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 elke specialiteit moeten gevolgd worden.

### Waarschuwingen voor hulpstoffen

innohep 20.000 anti Xa IE/ml bevat natriummetabisulfit. Metabisulfieten kunnen in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van innohep formuleringen met natriummetabisulfit bij patiënten met astma.

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.

## **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 bloedstollingstelsel, zoals remmers van de bloedplaatjes-aggregatie (bv.

Samenvatting van de Productkenmerken

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. 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 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.

## Samenvatting van de Productkenmerken

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 huida rupties (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>	
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 huida rupties (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)

#### Patiënten met kanker op langdurige behandeling

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

#### Pediatrische patiënten

Bepaalde 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.

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

##### *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.

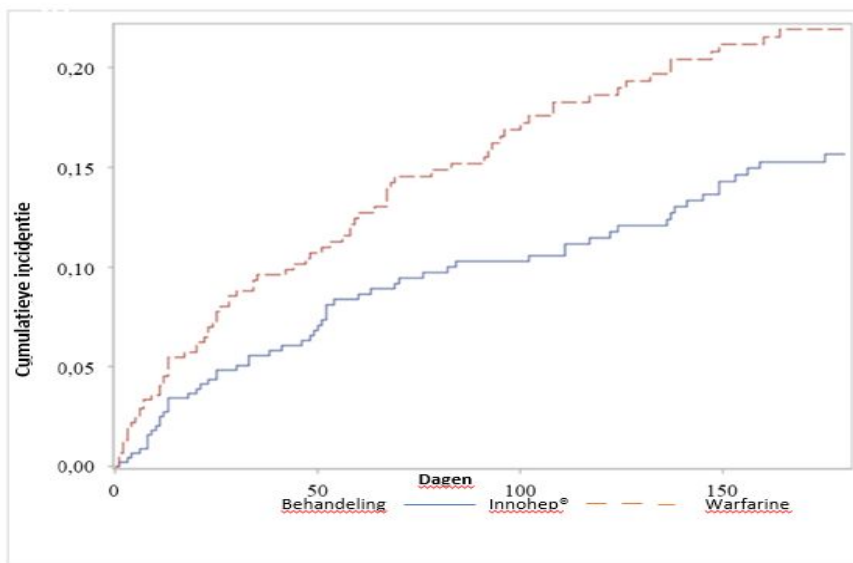
In een open-label, gerandomiseerde studie van 241 patiënten met acute proximale diepe veneuze trombose (DVT), waarvan 69 kanker hadden, werd tinzaparine (175 IE/kg subcutaan eenmaal daags) vergeleken met een orale vitamine K antagonist (VKA), gedurende 6 maanden DVT behandeling. Bij patiënten met kanker was de incidentie van terugkerende VTE lager in de tinzaparinegroep (2/36 [5,5%]) vergeleken met zeven van 33 [21,2%]). Eén ernstige bloeding trad op in de tinzaparinegroep, 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 geïncludeerd 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), maar aan de andere kant was er een statistisch significant verlaagd risico van klinisch-relevante, niet-ernstige bloedingen in de tinzaparinegroep vergeleken met de warfarinegroep (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 tinzaparinegroep (n = 60/449) dan in de warfarinegroep (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 m<sup>2</sup>) 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

## Samenvatting van de Productkenmerken

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 (bereik: 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**

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 mate een 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 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 (bereik: 71-96 jaar), hadden een lichaamsgewicht van 62,7 kg (bereik: 38-90 kg) en een gemiddelde CrCl van  $40,6 \pm 15,3$  ml/min (bereik: 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

## Samenvatting van de Productkenmerken

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 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 bloedingen 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. Foetussen die prenataal blootgesteld werden aan 10 mg/kg lichaamsgewicht bleken een lager lichaamsgewicht te hebben dan de controles.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriummetabisulfaat (E223)  
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

- 10 en 30 voorgevulde spuiten van 0,4 ml
- 10 en 30 voorgevulde spuiten van 0,5 ml
- 10 en 30 voorgevulde spuiten van 0,6 ml
- 10 en 30 voorgevulde spuiten van 0,7 ml
- 10 en 30 voorgevulde spuiten van 0,8 ml
- 10 en 30 voorgevulde spuiten van 0,9 ml

Samenvatting van de Productkenmerken

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

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

innohep 8.000 IE anti-Xa/0,4 ml: BE473235  
innohep 10.000 IE anti-Xa/0,5 ml: BE184326  
innohep 12.000 IE anti-Xa/0,6 ml: BE473244  
innohep 14.000 IE anti-Xa/0,7 ml: BE184317  
innohep 16.000 IE anti-Xa/0,8 ml: BE473253  
innohep 18.000 IE anti-Xa/0,9 ml: BE184301

## **9. DATUM VAN 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