PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Innohep 20.000 anti-Xa IE/ml injektionsvätska, lösning
Innohep 8.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 10.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 12.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 14.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 16.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Innohep 18.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Innohep injektionsflaskor 20.000 anti-Xa IE/ml:
En ml innehåller 20.000 anti-Xa IE tinzaparinnatrium (motsvarande 240 mg tinzaparin).
Hjälpämnen: Natriummetabisulfit (E 223), natrium (upp till 40 mg/ml).
Injektionsvätskan i injektionsflaska innehåller bensylalkohol 10 mg/ml.

Innohep förfyllda sprutor 8.000 anti-Xa IE, 10.000 anti-Xa IE, 12.000 anti-Xa IE, 14.000 anti-Xa IE, 16.000 anti-Xa IE, 18.000 anti-Xa IE:
En ml innehåller 20.000 anti-Xa IE tinzaparinnatrium (motsvarande 240 mg tinzaparin).
Hjälpämnen: Natriummetabisulfit (E 223), natrium (upp till 40 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Innohep är en färglös/svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av djup ventrombos och lungemboli hos vuxna när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell.
Förlängd behandling av venös tromboembolism samt prevention av återfall hos vuxna patienter med aktiv cancer.

För vissa patienter med lungemboli (t.ex. svår hemdynamisk instabilitet) kan alternativ behandling, som kirurgi eller trombolys, bli indicerad.

4.2 Dosering och administreringssätt

<u>Dosering</u>
Behandling av tromboemboliska sjukdomar inkluderande djup ventrombos och lungemboli hos vuxna:
175 anti-Xa enheter per kg kroppsvikt administreras subkutant en gång per dag i minst 6 dagar tills adekvat antikoagulation är etablerad. Monitorering behöver normalt inte utföras.

Förlängd behandling hos vuxna patienter med aktiv cancer:
175 anti-Xa enheter per kg kroppsvikt administreras subkutant en gång per dag. Rekommenderad behandlingslängd är 6 månader. En bedömning av nyttan av fortsatt antikoagulationsbehandling efter 6 månader bör göras.

Speciella patientgrupper
Neuroaxial anestesi
Behandling med Innohep (175 IE/kg) är kontraindicerat för patienter som får neuroaxial anestesi, se avsnitt 4.3. Om neuroaxial anestesi är planerad ska Innohep avslutas minst 24 timmar före proceduren inleds. Innohep ska inte återupptas förän minst 4-6 timmar efter användning av spinal anestesi eller efter det att katetern har avlägsnats.

Utbytbarhet
För utbytbarhet med andra lågmolekylära hepariner (LMWH), se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population
Säkerheten och effekten av Innohep på barn under 18 år har ännu inte fastställts.
Tillgängliga data finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan göras.

Äldre
Ingen dosreduktion är nödvändig vid behandling med Innohep hos äldre patienter. Försiktighet rekommenderas vid behandling av äldre med nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion:
Vid misstänkt nedsatt njurfunktion ska utredning göras baserad på mätning av kreatinin i serum för att bedöma nivån av kreatininclearance.
Användning hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min rekommenderas inte eftersom dosen i denna population inte har fastställts. Tillgängliga data visar ingen ackumulering hos patienter med kreatininclearance nivåer ner till 20 ml/min. När nyttan överväger risken hos dessa patienter kan behandling med Innohep initieras med anti-Xa övervakning (se avsnitt 4.4 nersatt njurfunktion). I denna situation bör dosen av Innohep justeras, om nödvändigt, baserat på anti-faktor Xa aktivitet. Om nivån på anti-faktor Xa är under eller över det önskade intervallet ska dosen för Innohep ökas eller minskas och anti-faktor Xa-mätningen upprepas efter 3-4 nya doser. Denna dosjustering bör upprepas tills att önskad nivå för anti-faktor Xa är uppnådd. Som stöd i bedömningen noteras att medelnivåerna mellan 4 och 6 timmar efter administrering i friska försökspersoner och i patienter utan nedsatt njurfunktion har varit mellan 0,5 och 1,5 IE/anti-faktor Xa IE/ml. Anti-faktor Xa aktivitet bestämdes laboratoriemässigt med hjälp av kromogent substrat.

<u>Administreringssätt</u>
Parenterala produkter ska inspekteras visuellt före administrering. Använd inte om grumlighet eller fällning observeras. Vätskan kan gulna genom lagring men är fortfarande lämplig för användning.

Innohep ska ges subkutant. Detta kan göras på buken, på lårets utsida, nedre delen av ryggen eller överarmen. Injicera inte i området runt naveln, nära ärr eller i sår. För injektioner i buken bör patienten vara i ryggläge och injektionerna bör alterneras mellan vänster och höger sida. Luftbubblan i sprutan ska inte tas bort. Under injektionen ska huden hållas i ett veck.

Doserna administreras i 1.000 IE steg, vilket underlättas av 0,05 ml garderingar på sprutorna. Den beräknade dosen, baserad på patientens kroppsvikt, bör därför avrundas uppåt eller nedåt utifrån vad som är lämpligt. Om nödvändigt bör eventuell överskottsvolym matas ut, för att uppnå lämplig dos före subkutan injektion.

Guide till lämpliga doser för olika kroppsvikter - 175 IE / kg kroppsvikt subkutant en gång dagligen			
	Kg*	**Internationella enheter (IE)**	**Injektions volym (ml)**
20,000 IE/ml i garderade sprutor	32-37	6000	0.30
	38-42	7000	0.35
	43-48	8000	0.40
	49-54	9000	0.45
	55-59	10000	0.50
	60-65	11000	0.55
	66-71	12000	0.60
	72-77	13000	0.65
	78-82	14000	0.70
	83-88	15000	0.75
	89-94	16000	0.80
	95-99	17000	0.85
	100-105	18000	0.90

*För patienter som väger < 32 kg eller > 105 kg, bör samma beräkning som ovan användas för att fastställa lämplig dos / volym.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktuell eller anamnes på immunmedierad heparin-inducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.4).

Allvarlig blödning eller tillstånd som predisponerar för allvarlig blödning. Allvarlig blödning definieras med något av följande tre kriterier:
a) uppkommer på kritiskt område eller organ (ex. intrakranialt, intraspinalt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt, intrauterint eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom),
b) orsakar en minskning av hemoglobinnivå på 20 g/L (1,24 mmol/L) eller mer, eller
c) leder till transfusion av två eller fler enheter av blod eller röda blodceller.

Svår koagulationsrubbning.
Akut gastroduodenalt ulcus.
Septisk endokardit.

Innohep injektionsvätska i injektionsflaska innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Det får ej ges till prematura barn och nyfödda med anledning av risken för ”Gasping syndrome”.

Behandlingsdoser av Innohep (175 IE/kg) är kontraindicerat hos patienter som erhåller neuroaxial anestesi. Om neuroaxial anestesi planeras ska Innohep avbrytas minst 24 timmar innan proceduren utförs. Innohep ska inte återinsättas före minst 4-6 timmar efter användningen av spinal anestesi alternativt efter att katetern avlägsnats.

4.4 Varningar och försiktighet

Neuraxial anestesi
Försiktighet rekommenderas vid neuraxial anestesi eller lumbal punktion hos patienter som erhåller profylaktiska doser av Innohep med anledning av risken för spinalt hematom som kan resultera i en långvarig eller permanent förlamning. Patienterna bör övervakas noga för tecken och symtom på neurologisk skada. (se avsnitt 4.2 Speciella patientgrupper, 4.3 Kontraindikationer och 4.6 Fertilitet, graviditet och amning).

Blödning
Försiktighet rekommenderas vid administrering av Innohep till patienter som löper risk för blödning. För patienter med risk för allvarlig blödning se avsnitt 4.3. Kombinationen med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen eller koagulationssystemet bör undvikas eller noga övervakas (se avsnitt 4.5).

Intramuskulär injektion
Innohep ska inte administreras genom intramuskulär injektion på grund av risken för hematom. På grund av risken för hematom, ska även samtidiga intramuskulära injektioner av andra läkemedel undvikas.

Heparininducerad trombocytopeni
Trombocytantal bör mätas innan behandlingen påbörjas och även regelbundet därefter på grund av risken för immun-medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Behandling med Innohep ska avbrytas hos patienter som utvecklar immunmedierade heparininducerad trombocytopeni (typ II) (se avsnitt 4.3 och 4.8). Trombocytantalet normaliseras vanligtvis inom 2 till 4 veckor efter avbruten behandling.
Regelbunden kontroll av trombocytantalet gäller också förlängd behandling för cancerassocierad trombos, speciellt under den första månaden, med tanke på att cancer och cancerbehandlingar så som kemoterapi kan orsaka trombocytopeni.

Hyperkalemi
Heparinprodukter kan hämma sekretionen av aldosteron, som kan leda till hyperkalemi. Riskfaktorer inkluderar diabetes mellitus, kronisk njursvikt, befintlig metabol acidos, ökad plasma-kalium under inledande behandling, samtidig behandling med läkemedel som kan höja plasma-kalium, och långvarig användning av Innohep. För riskpatienter bör kaliumnivåerna mätas innan behandling påbörjas med Innohep och därefter övervakas regelbundet. Heparinrelaterad hyperkalemi är vanligtvis reversibel vid avbruten behandling, även om andra metoder kan behöva övervägas om behandlingen av Innohep anses livräddande (t.ex. minskat intag av kalium, seponerande av andra läkemedel som kan påverka kaliumbalansen).

Hjärtklaffsproteser
Det finns inga adekvata studier för att bedöma säker och effektiv användning av Innohep för att förhindra klafftrombos hos patienter med hjärtklaffsproteser. Användning av Innohep rekommenderas inte för detta ändamål.

Nedsatt njurfunktion
Användning hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min rekommenderas inte eftersom dosen i denna population inte har fastställts. Tillgängliga uppgifter visar ingen ackumulering hos patienter med kreatininclearance nivåer ner till 20 ml/min. När nyttan överväger risken hos dessa patienter kan behandling med Innohep användas med försiktighet under övervakning av anti-Xa (se avsnitt 4.2). Även om anti-Xa övervakning fortfarande är en otillräcklig prediktor för individuell blödningsrisk, är det den lämpligaste mätmetoden av de farmakodynamiska effekterna av Innohep.

Äldre
Äldre är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4: Nedsatt njurfunktion); därför bör försiktighet iakttas vid förskrivning av Innohep till äldre.

Utbytbarhet
Lågmolekylära hepariner är inte direkt utbytbara med varandra på grund av skillnader i farmakokinetik och biologiska aktiviteter. Byte till en alternativ lågmolekylärt heparin, speciellt under långvarig användning, måste ske med särskild försiktighet och specifika doseringsanvisningar för varje enskild produkt måste följas.

Hjälpämnen varningar
Detta läkemedel innehåller upp till 40 mg natrium per ml, motsvarande 2% av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Innohep injektionsvätska i injektionsflaska innehåller 10 mg/ml av konserveringsmedlet bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol kan även orsaka förgiftning och anafylaktiska reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 års ålder (se avsnitt 4.3). Stora volymer bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Vissa formuleringar av Innohep innehåller natriummetabisulfit. Metabisulfit kan i sällsynta fall orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm. Innohep formuleringar innehållande natriummetabisulfit måste användas med försiktighet hos patienter med astma.

Varningar beträffande vissa innehållsämnen
Innohep injektionsflaskor 20.000 anti-Xa IE/ml: Innehåller bensylalkohol, natriummetabisulfit och natriumhydroxid.

Innohep förfyllda sprutor 8.000 anti-Xa IE 10.000 anti-Xa IE, 12.000 anti-Xa IE 14.000 anti-Xa IE, 16.000 anti-Xa IE 18.000 anti-Xa IE: Innehåller, natriummetabisulfit och natriumhydroxid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den antikoagulerande effekten av Innohep kan förstärkas av andra läkemedel som påverkar koagulationssystemet, såsom de som inhiberar trombocytfunktionen (t.ex. acetylsalicylsyra och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), trombolytiska medel, vitamin K-antagonister, aktiverat protein C, direkt faktor Xa och IIa-hämmare. Sådana kombinationer ska undvikas eller noga övervakas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Antikoagulerande behandling av gravida kvinnor kräver involvering av specialist.

Djurstudier indikerar inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 2200 graviditeter) indikerar inte på några missbildningar eller feto / neonatal toxicitet av tinzaparin. Tinzaparin passerar inte över placentabarriären. Innohep kan användas under alla trimesterar av graviditeten om kliniskt motiverat som profylax mot eller behandling för venös tromboembolism.

Epiduralanestesi:
På grund av risken för spinalhematom, är behandlingsdoser av Innohep (175 IE/kg) kontraindicerat för patienter som får neuroaxial anestesi. Därför bör epiduralanestesi hos gravida kvinnor alltid fördröjas med minst 24 timmar efter administrering av den sista behandlingsdosen av Innohep. Profylaktiska doser kan användas så länge som en fördröjning på minst 12 timmar tillämpas mellan den sista administrationen av Innohep och nål eller kateterinsättning. (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet).

Gravida kvinnor med hjärtklaffproteser:
Behandlingsmisslyckanden har rapporterats hos gravida kvinnor med hjärtklaffproteser för behandling med Innohep och andra lågmolekylära hepariner. Innohep kan inte rekommenderas för användning i denna population.

Hjälpämnen
Innohep injektionsvätska i injektionsflaskor innehåller bensylalkohol. Eftersom detta konserveringsmedel kan passera genom placentan och orsaka ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos), ska istället Innohep förfyllda sprutor som inte innehåller bensylalkohol användas under graviditeten.

Amning
Djurdata tyder på att Innohep utsöndring i bröstmjölk är minimal.
Det är okänt om tinzaparin utsöndras i modersmjölk. Även om oral absorption av lågmolekylära hepariner är osannolik, kan risk för nyfödda/spädbarn inte uteslutas.
Hos riskpatienter är förekomsten av venös thromboembolis särskilt hög under de första sex veckorna efter förlossningen.
Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från Innohep behandlingen med hänsyn till nyttan av amning för barnet eller nyttan av behandling för kvinnan.

Hjälpämnen
Innohep injektionsvätska i injektionsflaskor innehåller bensylalkohol. På grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos), är Innohep förfyllda sprutor som inte innehåller bensylalkohol förstahandsval vid amning.

Fertilitet
Det finns inga studier av Innohep på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innohep har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är blödning, anemi sekundärt till blödning och reaktioner vid injektionsstället.

Blödning kan förekomma i alla organ och kan ha olika svårighetsgrad. Komplikationer kan förekomma främst vid administration av höga doser. Även om större blödningar är ovanliga, har i vissa fall dödsfall eller bestående invaliditet rapporterats.

Immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) sker oftast inom 5 till 14 dagar efter administration av den första dosen. Dessutom har snabbt debuterande beskrivits hos patienter som tidigare exponerats för heparin. Immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (typ II) kan vara associerad med arteriell och venös trombos. Innohep skall avbrytas i samtliga fall av immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall har Innohep orsakat hyperkalemi på grund av hypoaldosteronism. Riskpatienter inkluderar bl. a. patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Allvarliga allergiska reaktioner kan ibland förekomma. Dessa inkluderar fall av hudnekros, toxiska hudutslag (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom), angioödem och anafylaxi. Behandlingen ska omedelbart avbrytas vid minsta misstanke om sådana svåra reaktioner.

Uppskattningen av frekvensen för biverkningar är baserad på en poolad analys av data från kliniska

studier och från icke randomiserade studier efter godkännande av marknadsföring och från spontanrapportering.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA SOC och de individuella biverkningarna är listade efter de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgruppering är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanlig >1/10
Vanlig >1/100, <1/10
Mindre vanlig >1/1.000, < 1/100
Sällsynt >1/10.000, <1/1.000
Mycket sällsynt <1/10.000

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga ≥1/100, < 1/10	Anemi (inkl. minskat hemoglobinvärde)
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Trombocytopeni (typ I) (inkl. minskat antal trombocyter)
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Heparininducerad trombocytopeni (typ II) Trombocytos
Immunsystemet	
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Överkänslighet
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Hyperkalemi
Blodkärl	
Vanliga ≥1/100, < 1/10	Blödning Hematom
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Blåmärken, ekkymos och purpura
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Förhöjda leverenzymer (inkl. förhöjda transaminaser, ALAT, ASAT och GGT)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga ≥1/1.000, <1/100	Dermatit (inkl. allergisk och bullös dermatit) Utslag Klåda
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Toxiska hudutslag (inklusive Stevens-Johnson syndrom) Hudnekros Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Osteoporos (i samband med långtidsbehandling)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta ≥1/10.000, <1/1.000	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga ≥1/100, < 1/10	Reaktion vid injektionsstället (inkl. hematom vid injektionsstället, blödning, smärta, klåda, knöl, erytem och extravasation)

Cancerpatienter med förlängd behandling
I en studie på cancerpatienter med förlängd (6 månader) behandling av Innohep var den totala frekvensen av biverkningar jämförbar med den som ses hos andra patienter som behandlats med Innohep. Patienter med cancer har i allmänhet en ökad risk för blödning, vilket ytterligare påverkas av ålder, andra sjukdomar, kirurgiska ingrepp och annan samtidig medicinering. Således, som väntat, var incidensen av blödningar högre än vad som tidigare observerats vid korttidsanvändning, och liknar de nivåer som ses med förlängd behandling av antikoagulantia hos cancerpatienter.

Pediatrisk population
Begränsad information från en studie och uppföljningsdata efter godkännandet tyder på att mönstret av biverkningar hos barn och ungdomar är jämförbart med det hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Blödning är den huvudsakliga komplikationen vid överdosering. På grund av den relativt korta halveringstiden för Innohep (se avsnitt 5.2), kan mindre blödningar hanteras konservativt efter avslutad behandling. Allvarlig blödning kan kräva administrering av antidot protaminsulfat. Patienterna ska övervakas noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, Heparingruppen, ATC-kod B01AB10

Verkningsmekanism
Tinzaparinnatrium är ett lågmolekylärt heparin med porcint ursprung med ett anti-Xa/anti-IIa-förhållande mellan 1,5 och 2,5. Tinzaparinnatrium framställs genom enzymatisk depolymerisering av ofraktionerat heparin. I likhet med ofraktionerat heparin verkar tinzaparinnatrium antikoagulerande genom att främja antitrombin III:s hämning av de aktiverade koagulationsfaktorerna, främst faktor Xa.

Den biologiska aktiviteten hos tinzaparinnatrium är standardiserad enligt de nuvarande ”internationella standarderna för lågmolekylära hepariner” och uttrycks i anti-Xa internationella enheter (IE).

Anti-Xa-aktiviteten i tinzaparinnatrium understiger inte 70 IE/mg och överstiger inte 120 IE/mg. Anti-IIa-aktiviteten för tinzaparinnatrium är ungefär 55 IE/mg. Det karakteristiska värdet av tinzaparinnatriums genomsnittliga molekylvikt är cirka 6500 dalton.

Farmakodynamisk effekt
Tinzaparin har en hög antitrombinaktivitet (anti-IIa), ett lågt anti-Xa/anti-IIa-förhållande och en hämning av trombinbildning med nästan likartad styrka som ofraktionerat heparin. Utöver dess anti-Xa/IIa aktivitet har induktion av TFPI (Tissue factor Pathway Inhibitor) identifierats hos patienter.

Klinisk effekt och säkerhet
Inledande behandling av akut djup ventrombos och lungemboli

I en dubbelblind klinisk studie jämfördes tinzaparin (175 IE/kg subkutant en gång dagligen) med dosjusterat heparin som gavs genom kontinuerlig intravenös infusion för inledande behandling av patienter med proximal ventrombos. Alla patienter påbörjade oral antikoagulation med warfarin dag 2, och behandlades med tinzaparin eller heparin i minst sex dagar. Sex av 213 patienter som fick tinzaparin (2,8 %) och 15 av 219 patienter som fick heparin (6,9 %) hade en återkommande episod med venös tromboembolism (VTE) (p = 0,07) under studiens 3 månader långa uppföljningstid. Allvarliga blödningar som bedömdes som associerade med den inledande behandlingen inträffade hos en patient som fick tinzaparin (0,5 %) och hos 11 patienter som fick heparin (5,0 %), vilket motsvarar en riskreduktion på 91 % (p = 0,006). Det var 10 dödsfall i tinzaparingruppen (4,7 %) och 21 i heparingruppen (9,6 %), vilket motsvarar en riskreduktion på 51 % (p = 0,049).

I en oblindad studie (THESEE) randomiserades 612 patienter med symptomgivande lungemboli till tinzaparin (175 IE/kg subkutant en gång dagligen) eller dosjusterat intravenöst heparin under de första 8 dagarna av behandlingen. Oral antikoagulation inleddes dag 1–3 och gavs i minst 3 månader. Baserat på ett kombinerat effektmått (återkommande VTE, allvarliga blödningar och dödsfall) hade 9 av 308 patienter i heparingruppen (2,9 %) och 9 av 304 patienter i tinzaparingruppen (3,0 %) uppnått minst ett effektmått på dag 8 (absolut skillnad: -0,1 %; 95 % Kl: -2,7 till 2,6).

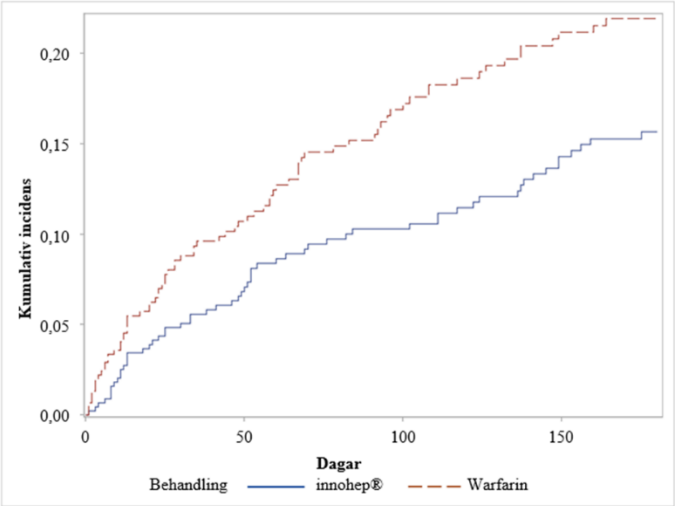
Förlängd behandling av akut djup ventrombos och lungemboli
I en subanalys (”Main-LITE cancer”) av en randomiserad, öppen klinisk studie jämfördes tinzaparin (175 IE/kg subkutant en gång dagligen) med warfarin för 3 månaders behandling av patienter med proximal ventrombos. Av de 200 patienter som hade cancer (100 patienter i varje grupp) fanns fler fall av återkommande VTE efter 12 månader i warfaringruppen (16 %) jämfört med tinzaparingruppen (7 %) (absolut skillnad: -9,0; 95 % KI: -21,7 till -0,7). Under 3 månader rapporterades allvarliga blödningar för 7 % av patienterna i båda grupperna. Vid ett år var dödligheten 47 % i båda grupperna.

I en öppen, randomiserad studie av 241 patienter med akut proximal djup ventrombos (DVT) varav 69 med cancer jämfördes tinzaparin (175 IE/kg subkutant en gång dagligen) med en oral vitamin K-antagonist (VKA) under 6 månaders DVT-behandling. Hos patienter med cancer var förekomsten av återkommande VTE lägre i tinzaparingruppen (2/36 [5,5 %]) jämfört med sju av 33 [21,2 %]). En allvarlig blödning inträffade i tinzaparingruppen jämfört med 3 i VKA-gruppen.

I en kontrollerad, öppen, randomiserad klinisk studie (”CATCH”) jämfördes effekten och säkerheten för tinzaparin med warfarin efter 6 månaders behandling av akut symptomgivande DVT eller lungemboli hos patienter med aktiv cancer. Studien inkluderade 900 patienter med njurfunktion motsvarande en kreatininclearance (CrCl) ner till 20 ml/min. Patienter med ett trombocytantal under 50×10^9/L ingick inte i studien. Patienterna i tinzaparingruppen fick injektioner med tinzaparin i full dos (175 IE/kg subkutant) en gång dagligen under hela behandlingsperioden (6 månader) och jämfördes med patienter som fick tinzaparin en gång dagligen i 5–10 dagar följt av dosjusterat warfarin (INR: 2,0–3,0) i 6 månader. Effektutfallsmått (DVT i nedre extremiteterna och lungemboli) och säkerhetsutfallsmått (blödningshändelser, heparininducerad trombocytopeni och dödsfall) bedömdes av en blindad kommitté. Återkommande VTE förekom hos 31 av 449 patienter i tinzaparingruppen och 45 av 451 patienter i warfaringruppen (6 månaders kumulativ incidens: 7,2 % för tinzaparin jämfört med 10,5 % för warfarin; hazardkvot [HR]: 0,65; 95 % Kl: 0,41–1,03; p = 0,07). Symptomatisk DVT förekom hos 12 patienter i tinzaparingruppen och hos 24 patienter i warfaringruppen HR]: 0,48; 95 % Kl: 0,24–0,96; p = 0,04). Det fanns ingen signifikant skillnad när det gäller allvarliga blödningshändelser (HR: 0,89; 95 % KI: 0,40–1,99; p = 0,77) eller dödlighet av alla orsaker (1,08; 95 % KI: 0,85–1,36; p = 0,54), men däremot en statiskt signifikant minskad risk för kliniskt relevant icke-allvarlig blödning i tinzaparingruppen jämfört med warfaringruppen (HR: 0,58; 95 % KI: 0,40–0,84; p = 0,004).

I en på förhand specificerad sekundäranalys av CATCH-studien där konkurrerande utfall användes för en regressionsanalys av tiden till första kliniskt relevanta blödning (CRB; allvarliga och kliniskt relevant icke-allvarliga händelser) var risken att få minst en CRB-händelse under 6-månadersstudien signifikant lägre i tinzaparingruppen (n = 60/449) än i warfaringruppen (n = 78/451), HR: 0,64; 95 % Kl: 0,45–0,89; p = 0,009. De kumulativa incidensfrekvenserna av CRB i de två grupperna skiljde sig

åt nästan omedelbart och fortsatte att visa en fördel för tinzaparinpatienter under den sex månader långa behandlingsperioden (se figur 1). I en multivariat analys för alla behandlingsgrupper identifierades risken för CRB att öka med ålder > 75 år (HR 1,83) och intrakraniell malignitet (HR 1,97).



Figur 1

I en sekundäranalys av CATCH-studien bedömdes effekten av nedsatt njurfunktion (RI, definierad som glomerulär filtreringshastighet [GFR] < 60 ml/min/1,73 m^2) utifrån antikoagulationsbehandlingens effekt och säkerhet hos patienter med cancerassocierad trombos. Studiepopulationen för denna analys omfattade 864 patienter (96 %) för vilka ett GFR-värde från ett centralt laboratorium var tillgängligt vid randomisering. Av dessa hade 131 patienter (15 %) nedsatt njurfunktion vid baslinjen (69 i tinzaparingruppen och 62 i warfaringruppen). Nedsatt njurfunktion hos patienter med cancerassocierad trombos som fick antikoagulationsbehandling associerades med en statistiskt signifikant ökning av återkommande VTE och allvarliga blödningar, men det sågs ingen signifikant ökning av kliniskt relevanta blödningar (CRB) eller dödligheten. Långtidsbehandling med tinzaparin vid full terapeutisk dos utan dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade inte frekvenserna av återkommande VTE, CRB, allvarliga blödningar eller dödligheten jämfört med warfarin.

En prospektiv, öppen klinisk studie (”TICAT”) omfattade 247 patienter med aktiv cancer och nydiagnostiserad DVT och/eller lungemboli. Den genomsnittliga behandlingstiden med tinzaparin (175 IE/kg subkutant en gång dagligen) var 15,6 (SD: 13,2) månader. Förekomsten av återkommande VTE minskade under studien från 4,5 % under de första 6 månaderna (95 % KI: 2,2 %–7,8 %) till 1,1 % (95 % KI: 0,1 %–3,9 %) under månad 7–12 (p = 0,08). Förekomsten av kliniskt relevant blödning var 0,9 % per patientmånad (95 % KI: 0,5 %–1,6 %) under de första 6 månaderna och 0,6 % per patientmånad (95 % KI: 0,2 %–1,4 %) under månad 7–12. En patient (0,4 %) avled på grund av återkommande lungemboli och 2 patienter (0,8 %) avled på grund av blödning.

Speciella patientgrupper

Population med nedsatt njurfunktion
Säkerhetsprofilen för tinzaparin (175 IE/kg en gång dagligen) i upp till 30 dagar undersöktes i en studie som omfattade 200 inneliggande äldre patienter med en CrCl på > 20 ml/min. Anti-Xa-aktiviteten i plasma mättes regelbundet. Medelåldern var 85,2 år (intervall: 70 till 102) och genomsnittlig CrCl var 51,2 ± 22,9 ml/min. Ett dödsfall misstänktes vara relaterat till antikoagulationsbehandlingen. Tre allvarliga blödningsepisoder (1,5 %) rapporterades. Heparininducerad trombocytopeni bekräftades hos 2 patienter (1 %). Ingen korrelation sågs mellan anti-Xa-aktivitet och CrCl eller ålder.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den absoluta biotillgängligheten, som baseras på anti-Xa-aktivitet efter subkutan administrering, är ungefär 90 % och tiden för att nå maximal aktivitet är 4–6 timmar. Halveringstiden vid eliminering är cirka 3,7 timmar.

Tinzaparinnatrium genomgår mindre metabolisering i levern genom depolymerisering och utsöndras via njurarna i oförändrad eller nästan oförändrad form.

Speciella patientgrupper
Gravida kvinnor
Den farmakokinetiska aktiviteten för tinzaparin har studerats hos gravida kvinnor. Data från sekventiell farmakokinetisk övervakning av 55 gravida kvinnor tyder på att de farmakokinetiska egenskaperna inte skiljer sig från de farmakokinetiska egenskaperna hos icke-gravida kvinnor.

Nedsatt njurfunktion
Tinzaparin har en hög genomsnittlig molekylvikt och det finns kliniska och prekliniska bevis för signifikant icke-renal eliminering av tinzaparin.

Observerad halveringstid för en intravenös bolusinjektion som administreras till dialyspatienter är kortare än subkutan administrering till friska frivilliga (cirka 2,5 timmar mot cirka 3,7 timmar).

I en prospektiv studie undersöktes om tinzaparin (175 anti-Xa IE/kg subkutant en gång dagligen) ackumulerades vid 10 dagars behandling av 30 inlagda patienter äldre än 70 år som erhöll behandlingsdos för akut tromboembolisk sjukdom. Plasmanivåer av anti-Xa och anti-IIa såväl som aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) fastställdes före den första injektionen, vid toppnivå, dvs. 5 timmar efter den andra injektionen (dag 2) och på dag 5, 7 och 10. Patienterna var i genomsnitt 87 år (intervall: 71–96 år), hade en kroppsvikt på 62,7 kg (intervall: 38–90 kg) och ett CrCl-medelvärde på 40,6 ± 15,3 ml/min (intervall: 20–72 ml/min). Eftersom ingen patient hade en anti-Xa-aktivitet över 1,5 IE/ml utfördes ingen dosjustering. Den genomsnittliga högsta anti-Xa-nivån var 0,66 ± 0,20 IE/ml (intervall: 0,26–1,04) på dag 2. Det fanns ingen progressiv ökning av anti-Xa- eller anti-IIa-aktiviteten efter upprepad daglig behandling med tinzaparin under 10 dagar. Ingen korrelation hittades mellan anti-Xa- och anti-IIa-aktiviteter och ålder, vikt eller CrCl. Ingen allvarlig blödning inträffade och det förekom inga tromboemboliska komplikationer eller dödsfall.

Pediatrisk population
Preliminära data från användning av tinzaparin tyder på att nyfödda barn och spädbarn utsöndrar tinzaparin snabbare och därmed kan kräva högre doser än äldre barn. Men uppgifterna är inte tillräckliga för att tillåta doseringsrekommendationer, se avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hepariner har generellt låg toxicitet, vilket även gäller Innohep. Detta har visats i undersökningar av akut, subakut och kronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet och mutagenicitet. Den viktigaste effekten som påvisats i nämnda undersökningar är blödningar orsakade av de mycket höga doser som använts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innohep injektionsflaskor 20.000 anti-Xa IE/ml:
Natriummetabisulfit (E 223), natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol (konserveringsmedel).

Innohep förfyllda sprutor 8.000 anti-Xa IE, 10.000 anti-Xa IE, 12.000 anti-Xa IE, 14.000 anti-Xa IE, 16.000 anti-Xa IE 18.000 anti-Xa IE: Natriummetabisulfit (E 223), natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaskor: 2 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 28 dagar vid 30°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel, kan produkten, efter att den har öppnats förvaras maximalt i 28 dagar vid 30°C. Andra förvaringstider eller förvaringsförhållanden är användarens ansvar.

Förfyllda sprutor: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas med propp av gummi:
20.000 anti-Xa IE/ml: 2 ml, 10×2 ml

Graderade förfyllda sprutor av glas med nålskyddsanordning av plast. Nåltjocklek 29 gauge eller 27 gauge. Nålskydd av styrenbutadien eller polyisopren gummi:
8.000 anti-Xa IE (0,4 ml à 20.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10)
10.000 anti-Xa IE (0,5 ml à 20.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10)
12.000 anti-Xa IE (0,6 ml à 20.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10)
14.000 anti-Xa IE (0,7 ml à 20.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10)
16.000 anti-Xa IE (0,8 ml à 20.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10)
18.000 anti-Xa IE (0,9 ml à 20.000 anti-Xa IE/ml): 2×1, 6×1, 10×1, 30×1, 30 (3×10)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Efter användning av säkerhetssprutan skall säkerhetsanordningen böjas tillbaka till den ursprungliga positionen så att den sitter under nålen.
Därefter skall säkerhetsanordningen placeras platt mot ett hårt underlag och pressas ner tills nålen sitter fast i säkerhetsanordningen.
Den använda sprutan placeras sedan tillbaka i plasttuben med nålspetsen nedåt eller i en behållare för använda kanyler och lämnas till sjukhus eller apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma AB
Box 404

201 24 Malmö

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Innohep 20.000 anti-Xa IE/ml injektionsvätska, lösning: 12228
Innohep 8.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,4 ml): 51277
Innohep 10.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,5 ml): 44979
Innohep 12.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,6 ml): 51278
Innohep 14.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,7 ml): 44980
Innohep 16.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,8 ml): 51279
Innohep 18.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,9 ml): 44981

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Innohep 20.000 anti-Xa IE/ml injektionsvätska, lösning,
Innohep 10.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,5 ml),
Innohep 14.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,7 ml),
Innohep 18.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,9 ml):

Datum för det första godkännandet: 29 juni 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 29 juni 2009

Innohep 8.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,4 ml),
Innohep 12.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,6 ml),
Innohep 16.000 anti-Xa IE injektionsvätska, lösning, förfylld spruta (0,8 ml):

Datum för det första godkännandet: 22 april 2015
Datum för förnyat godkännande: 2020-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-21