LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

7. november 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Innohep, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte 2.500, 3.500 og 4.500 anti-Xa IE

0. D.SP.NR.
08346

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Innohep

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En fyldt injektionssprøjte indeholder 10.000 anti-Xa IE/ml tinzaparinnatrium og forefindes som:
2.500 anti-Xa IE/0,25 ml
3.500 anti-Xa IE/0,35 ml
4.500 anti-Xa IE/0,45 ml

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Natrium (i alt < 23 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml sprøjte indeholdende en farveløs eller strågul væske, fri for uklarheder og for substans, der bundfældes.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Forebyggelse af venøs tromboembolisme hos voksne kirurgiske patienter herunder ortopædisk, generel eller onkologisk kirurgi.

Forebyggelse af venøs tromboembolisme hos voksne ikke-kirurgiske patienter, som er immobiliseret på grund af akut sygdom herunder akut hjertesygdom, akut lungesygdom, svære infektioner, aktiv cancer, eller forværring af reumatoide sygdomme.

Forebyggelse af koagulation under ekstrakorporal cirkulation ved hæmodialyse og hæmofiltration hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tromboseprofylakse hos voksne
Administreres ved subkutan injektion.

Kirurgiske patienter med moderat risiko for tromboembolisme
3.500 anti-Xa IE gives s.c. 2 timer før operationen og derefter en gang daglig så længe patienten vurderes at være i risiko for VTE.

Kirurgiske patienter med høj risiko for tromboembolisme som for eksempel undergår ortopædisk eller cancer kirurgi
4.500 anti-Xa IE gives s.c. 12 timer før operationen og derefter en gang daglig så længe patienten vurderes at være i risiko for VTE.

Ikke-kirurgiske patienter som er immobiliseret på grund af akut sygdom
3.500 anti-Xa IE gives s.c. en gang daglig til patienter med moderat risiko for VTE, eller
4.500 anti-Xa IE gives s.c. en gang daglig til patienter med høj risiko for VTE. Doseringen fortsættes så længe patienten vurderes at være i risiko for VTE.

Neuroaksial anæstesi
Forsigtighed anbefales ved udførelse af neuroaksial anæstesi eller lumbal punktur hos patienter der får forebyggende doser af Innohep (se pkt. 4.4 vedrørende neuroaksial anæstesi). Hvis neuroaksial anæstesi planlægges, skal der gå minimum 12 timer mellem den seneste forebyggende dosis og nål eller kateter anlæggelse. Innohep behandling bør ikke genoptages før 4-6 timer efter spinal anæstesi eller efter kateteret er fjernet. Derfor er start af tromboseprofylakse med Innohep 2 timer før operation ikke foreneligt med neuroaksial anæstesi.

Hæmodialyse og hæmofiltration hos voksne

Under 4 timers varighed
Bolusinjektion 2.000-2.500 anti-Xa IE ved dialysens/filtrationens start.

Over 4 timer varighed
Bolusinjektion 2.500 anti-Xa IE ved dialysens/filtrationens start efterfulgt af 750 anti-Xa IE/time som en kontinuerlig infusion.

Dosistilpasning
Om nødvendig kan bolus øges eller mindskes trinvis med 500 anti-Xa IE, indtil der opnås en tilfredsstillende reaktion. Den normale dosis spænder fra 2.000 til 4.500 anti-Xa IE.
Ved samtidig blodtransfusion eller indgift af erytrocyt koncentrat kan der gives en ekstra bolus-injektion på 500-1.000 anti-Xa IE.

Kontrol af dosis
Bestemmelse af plasma anti-Xa aktiviteten kan anvendes til kontrol af Innohep-dosis ved hæmodialyse/hæmofiltration. Plasma anti-Xa niveauet bør ligge omkring 0,5 anti-Xa IE/ml en time efter indgift.

Udskiftelighed
Vedrørende udskiftelighed med andre lavmolekylære hepariner (LMWH), se pkt. 4.4.

Særlige populationer

Pædiatrisk population
Innoheps sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsrekommandation kan udarbejdes.

Nedsat nyrefunktion
Ved mistanke om nedsat nyrefunktion, skal nyrefunktionen vurderes ved hjælp af en serumkreatinin baseret formel til beregning af kreatininclearance-niveau.
Anvendelse til patienter med et kreatininclearance-niveau <30 ml/minut anbefales ikke, da doseringen i denne population ikke er fastlagt. Tilgængelige oplysninger viser ingen akkumulering hos patienter med kreatininclearance-niveauer ned til 20 ml/min. Når det er påkrævet for disse patienter, kan Innohep-behandling iværksættes med anti-Xa monitorering, hvis fordele opvejer risici (se pkt. 4.4 vedrørende nedsat nyrefunktion).

Ældre
Innohep skal anvendes i standard doser hos ældre. Forsigtighed anbefales ved behandling af ældre patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis nedsat nyrefunktion mistænkes (se pkt. 4.2 vedrørende nedsat nyrefunktion og pkt. 4.4 vedrørende nedsat nyrefunktion).

Vægt
For patienter med meget lav eller meget høj kropsvægt, kan 50 anti-Xa IE pr. kg kropsvægt en gang daglig overvejes som alternativ dosis. For kirurgiske patienter gives første dosis s.c. 2 timer før operation. Dosis skal gives en gang daglig så længe patienten vurderes at være i risiko for VTE.

Administration
Parenterale produkter skal undersøges visuelt før indgift. Må ikke anvendes, hvis uklarhed eller bundfald observeres. Væsken kan blive gul under opbevaring, men er stadig anvendelig.

Til tromboseprofylakse hos voksne skal Innohep gives subkutant. Dette kan gøres i huden på abdomen, ydersiden af hoften, nederste del af ryggen, låret eller overarm. Injicér ikke i området omkring navlen, tæt på ar eller i sår.
Ved injektioner i abdomen bør patienten være liggende og skifte injektionerne mellem venstre og højre side. Luftboblen i sprøjten skal ikke fjernes. Huden foldes under injektion.

Til hæmodialyse skal Innohep gives i den arterielle side af dialyseapparatet eller intravenøst. Dialyseapparatet kan skylles med 500-1.000 ml isotonisk natriumklorid (9 mg/ml) indeholdende 5.000 anti-Xa IE Innohep per liter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktuel eller tidligere immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.4).

Aktiv kraftig blødning eller tilstande som kan disponere for større blødning. Kraftig blødning defineres ved ét af følgende kriterier:

a) forekommer i et kritisk område eller organ (f.eks. intrakraniel, intraspinal, intraokulær, retroperitoneal, intra-artikulær eller perikardial, intrauterin eller intramuskulær med kompartmentsyndrom)
b) giver et fald i hæmoglobinniveau på 20 g/l (1,24 mmol/l) eller derover, eller
c) fører til transfusion af to eller flere portioner af blod eller røde blodlegemer.

Septisk endocarditis.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neuroaksial anæstesi

Forsigtighed tilrådes, når der udføres neuroaksial bedøvelse eller lumbalpunktur hos patienter, der får profylaktiske doser af Innohep, på grund af risikoen for spinal hæmatom, kan resultere i længerevarende eller permanent lammelse. Der skal gå mindst 12 timer fra den sidste profylaksedosis, inden man anlægger nålen eller kateteret. For kontinuerlige teknikker bør samme tidsrum gælde, før kateteret fjernes. Desuden bør Innohep først genoptages 4-6 timer efter anlæggelse af spinal anæstesi eller efter, at kateteret er fjernet. Patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på neurologisk skade.

Blødning

Forsigtighed tilrådes ved administration af Innohep til patienter med risiko for blødning. For patienter med risiko for større blødning, se pkt. 4.3. Kombination med lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen eller koagulationssystemet bør undgås eller nøje overvåges (se pkt. 4.5).

Intramuskulære injektioner

Innohep må ikke administreres ved intramuskulær injektion på grund af risikoen for hæmatom.
På grund af risikoen for hæmatom bør samtidige intramuskulære injektioner også undgås.

Heparin-induceret trombocytopeni

Trombocyttal bør måles før behandlingsstart og derefter regelmæssigt på grund af risikoen for immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (type II). Innohep skal seponeres hos patienter, som udvikler immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (type II), se pkt. 4.3 og 4.8). Trombocyttallene vil sædvanligvis normaliseres inden for 2 til 4 uger efter ophør med behandlingen.

Hyperkaliæmi

Heparin-produkter kan undertrykke adrenal sekretion af aldosteron, hvilket fører til hyperkaliæmi. Risikofaktorer omfatter diabetes mellitus, kronisk nyresvigt, tidligere metabolisk acidose, forhøjet plasmakalium før behandling, samtidig behandling med lægemidler, der kan øge plasmakalium og langvarig brug af Innohep. Hos patienter i risikogruppen bør kaliumniveauet måles, før behandling startes med Innohep og regelmæssigt overvåges

derefter. Heparin-relateret hyperkaliæmi er normalt reversibel ved behandlingsophør, men det kan være nødvendigt at overveje andre metoder, hvis behandling med Innohep anses livreddende (f.eks. mindske kalium indtaget, seponere andre lægemidler, der kan påvirke kaliumbalancen).

Kunstige hjerteklapper
Terapeutiske svigt er blevet rapporteret hos patienter med kunstige hjerteklapper på normale antikoagulerende doser af Innohep og andre lavmolekylære hepariner. Innohep anbefales ikke til denne patientgruppe.

Nedsat nyrefunktion
Anvendelse hos patienter med et kreatininclearance niveau <30 ml/minut anbefales ikke, da doseringen i denne population ikke er afklaret. Tilgængelige oplysninger viser ingen akkumulering hos patienter med kreatininclearance-niveau ned til 20 ml/minut. Når det er påkrævet for disse patienter, kan dosering med Innohep anvendes med forsigtighed med anti-Xa monitorering, hvis fordelen opvejer risikoen (se pkt. 4.2). Selvom anti-Xa monitoring fortsat er en dårlig indikator for risiko for blødning, er det den mest hensigtsmæssige målemetode af Innoheps farmakodynamiske virkning.

Ældre
Ældre er mere tilbøjelige til at få nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4: Nedsat nyrefunktion), derfor bør forsigtighed udvises ved ordination af Innohep til ældre.

Skift mellem lavmolekylære hepariner
Lav molekylære hepariner må ikke benyttes skiftende, på grund af forskelle i farmakokinetik og biologisk aktivitet. Ved skift til et alternativt lav molekylært heparin, specielt ved udvidet brug, skal der udvises stor forsigtighed og den angivne dosisinstruktion for det pågældende produkt skal følges.

Advarsel vedrørende hjælpestoffer
Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Den antikoagulerende virkning af Innohep kan forstærkes af andre lægemidler, der påvirker koagulationssystemet, så som de der inhiberer trombocytfunktionen (f.eks. acetylsalicylsyre og andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler), trombolytika, vitamin K-antagonister, aktiveret protein C, direkte faktor Xa- og IIa-inhibitorer. Disse kombinationer bør undgås eller nøje overvåges (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Antikoagulationsbehandling af gravide kvinder kræver specialistinddragelse.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af tinzaparin hos et stort antal gravide kvinder (mere end 2.200) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af tinzaparin. Tinzaparin passerer ikke placenta. Innohep kan anvendes i alle trimestre af graviditeten, hvis det er klinisk nødvendigt.

Epidural anæstesi

På grund af risikoen for spinalt hæmatom, er behandlingsdoser af Innohep (175 IE/kg) kontraindiceret hos patienter, der får neuroaksial anæstesi. Derfor bør man altid vente med epidural anæstesi til gravide kvinder mindst 24 timer efter administration af den sidste behandling med Innohep. Profylaktiske doser kan anvendes, så længe der går mindst 12 timer fra sidste indgift af Innohep til indsættelse af nål eller kateter.

Gravide kvinder med kunstige hjerteklapper
Der er set behandlingssvigt hos gravide kvinder med kunstige hjerteklapper ved fuld antikoagulans-dosis af Innohep og andre lavmolekylære hepariner. Innohep anbefales ikke til denne patientgruppe.

Amning
Data fra dyreforsøg indikerer, at udskillelsen af Innohep i modermælk er minimal.

Det er ukendt om tinzaparin udskilles i human mælk. Selv om oral absorption af lavmolekylære hepariner er usandsynlig, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Hos patienter i risikogruppen er forekomsten af venøs tromboembolisme særlig høj i de første seks uger efter barnets fødsel. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Innohep seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet
Der findes ingen kliniske studier på Innohep vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.
Innohep påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger er blødninger, sekundær anæmi som følge af blødning og reaktioner ved injektionsstedet.

Blødning kan opstå i ethvert organ og har forskellige grader af alvorlighed. Komplikationer kan forekomme, især når høje doser administreres. Selv om store blødninger er ualmindelige, er dødsfald eller invaliditet blevet rapporteret i nogle tilfælde.

Immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (type II) opstår oftest inden for 5 til 14 dage efter den første dosis. Desuden er en hurtig indsættende form beskrevet hos patienter som tidligere har fået heparin. Immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (type II) kan være forbundet med arteriel og venøs trombose. Innohep skal seponeres i alle tilfælde af immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (se pkt. 4.4).

I sjældne tilfælde kan Innohep forårsage hyperkaliæmi på grund hypoaldosteronisme. Risikogruppen omfatter patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme. Disse omfatter sjældne tilfælde af hudnekrose, toksiske hududslæt (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom), angioødem og anafylaksi. Behandlingen skal straks afbrydes ved mindste mistanke om sådanne alvorlige reaktioner.

Beregnet hyppighed af bivirkninger er baseret på en samlet analyse af data fra kliniske studier og fra spontan rapportering.

Bivirkningerne er opført efter MedDRA SOC og de enkelte bivirkninger rapporteres med den mest almindelige først. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Blod og lymfesystem	
Almindelig ≥1/100 til < 1/10	Anæmi (inkl. nedsat hæmoglobin)
Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Trombocytopeni (type I, inkl. fald i trombocyttal)
Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Heparin-induceret trombocytopeni (type II) Trombocytose
Immunsystemet	
Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Overfølsomhed
Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	
Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Hyperkaliæmi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig ≥1/100 til < 1/10	Blødning Hæmatom
Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Blå mærker og purpura
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Forhøjede leverenzymer (inkl. forhøjede transaminaser, ALT, AST og GGT)
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Dermatitis (inkl. allergisk dermatitis og bulløs) Udslæt Kløe
Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Toksisk hududslæt (herunder Stevens-Johnsons syndrom) Hudnekroser Angioødem Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Osteoporose (i forbindelse med langvarig behandling)
Det reproduktive system og mammae	
Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig ≥1/100 til < 1/10	Reaktion på injektionsstedet (inkl. hæmatom på injektionsstedet, blødning, smerter, kløe, knuder, erytem)

Pædiatrisk population
Begrænset information, der stammer fra et studie og post-marketing data, indikerer at mønsteret af bivirkninger i børn og unge er sammenlignelige med voksnes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Blødning er den almindeligste komplikation ved overdosis. På grund af den relativt korte halveringstid for Innohep (se pkt. 5.2), kan mindre blødninger behandles konservativt efter afbrudt behandling. Alvorlig blødning kan kræve administration af antidoten protaminsulfat. Patienter skal nøje overvåges.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, Heparingruppen, ATC-kode: B01AB10

Virkningsmekanisme

Tinzaparinnatrium er et lavmolekylært heparin af porcin oprindelse med et anti-Xa/anti-IIa forhold mellem 1,5 og 2,5. Tinzaparinnatrium fremstilles ved enzymatisk depolymerisering af konventionel, ufraktioneret heparin. Ligesom konventionel heparin virker tinzaparinnatrium antikoagulerende ved at fremme antitrombin III's hæmning af de aktiverede koagulationsfaktorer, primært faktor Xa.

Tinzaparinnatriums biologiske virkning er standardiseret i henhold til aktuelle "International standards for low molecular weight heparins" og udtrykkes i anti-Xa internationale enheder (IE).

Tinzaparinnatriums anti-Xa aktivitet er mindst 70 og højst 120 IE/mg. Tinzaparinnatriums anti-IIa-aktivitet er ca. 55 IE/mg. Den karakteristiske værdi af tinzaparinnatriums gennemsnitlige molekylevægt er ca. 6.500 dalton.

Farmakodynamiske egenskaber

Tinzaparin har en høj antitrombinaktivitet (anti-IIa), et lavt anti-Xa-/anti-IIa-forhold og en hæmning af trombindannelse med næsten samme styrke som ufraktioneret heparin. Ud over anti-Xa-/IIa-aktiviteten er der identificeret induktion af TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) hos patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Profylakse mod venøs tromboemboli i forbindelse med kirurgi med moderat risiko

I et dobbeltblindet multicenterforsøg, der omfattede 1.290 patienter, som gennemgik almen kirurgi, blev patienterne randomiseret til grupper, der fik enten to doser tinzaparin (2.500 IE; n = 431 eller 3.500 IE; n = 430) eller heparin 5.000 IE som bolusdosis (n = 429), for at forebygge dyb venetrombose (DVT). Operationstypen var oftest abdominal (71 %),

gynækologisk (13 %) eller urologisk (10 %), og 57 % af alle patienterne var i alderen > 60 år. Behandlingerne blev indgivet subkutant 2 timer før operationen og fortsatte i 7 til 10 dage, og patienter, som krævede langtidsprofylakse, fortsatte med heparin efter 10 dage. DVT-incidensen før dag 8 var 3,7 % (2.500IE), 1,6 % (3.500 IE) og 1,6 % (heparin). I opfølgningsperioden på 1 måned var der en signifikant højere forekomst af overfladisk og/eller dyb venetrombose i gruppen, der fik 2.500 IE tinzaparin (6 %), sammenlignet med gruppen, der fik 3.500 IE (2,6 %), og gruppen, der fik heparin (3,5 %). Alle blødningstyper forekom hos ca. 10 % af hver gruppe under indlæggelsen og hos 3 % fra udskrivelsen og 1 måned frem uden statistisk signifikante forskelle mellem de tre grupper.

Profylakse mod venøs tromboemboli i forbindelse med højrisikokirurgi
I et randomiseret, dobbeltblindet forsøg, der omfattede 440 patienter, som fik foretaget en total hofteproteseoperation, blev patienterne randomiseret til grupper, der fik enten enoxaparin (4.000 IE én gang dagligt) eller tinzaparin (4.500 IE én gang dagligt) i 15 dage med den første injektion 12 timer før operationen. DVT-incidensen var 20,1 % (44/219) for de patienter, der fik enoxaparin, og 21,7 % (48/221) for de patienter, der fik tinzaparin. Proksimal DVT forekom hos 10,5 % (23/219) af de patienter, der fik enoxaparin, og 9,5 % (21/221) af de patienter, der fik tinzaparin. Alvorlig blødning blev kun observeret i forbindelse med operationssåret (4 patienter i enoxaparingruppen og 2 i tinzaparingruppen). Ikke-alvorlig blødning forekom hos 21 patienter i enoxaparingruppen og 13 i tinzaparingruppen.

Profylakse i hæmodialysepatienter
Et open-label langtidsforsøg, der omfattede 1.429 hæmodialysebehandlinger med 52 patienter, viste ingen eller minimal trombose hos 92,8 % (1.326/1.429) og en tilfredsstillende antikoagulerende effekt i 96 % (1.370/1.427) af behandlingerne, når tinzaparin blev indgivet som en enkelt bolusdosis. Den gennemsnitlige tinzaparindosis var 2.139 IE under de første behandlinger og 2.186 IE under de sidste behandlinger i forsøget. Der blev observeret blødninger i hud eller slimhinder ved 27/1.408 (1,9 %) af dialysebehandlingerne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den absolutte biotilgængelighed baseret på anti-Xa-aktiviteten efter subkutan injektion er ca. 90 % og maksimal aktivitet nås efter 4-6 timer. Den terminale halveringstid er ca. 3,7 timer.

Tinzaparinnatrium er genstand for en mindre metabolisering i leveren ved en depolymerisering og udskilles via nyrerne i uændret eller næsten uændret form.

Særlige patientpopulationer

Gravide kvinder
Den farmakokinetiske aktivitet af tinzaparin er undersøgt hos gravide kvinder. Data fra sekventiel farmakokinetisk monitorering af 55 gravide kvinder indikerer, at de farmakokinetiske egenskaber ikke adskiller sig fra de farmakokinetiske egenskaber hos ikke-gravide.

Nedsat nyrefunktion
Tinzaparin har en høj gennemsnitlig molekylvægt, og der er klinisk og præklinisk evidens for signifikant ikke-renal elimination af tinzaparin.
Den observerede halveringstid af en intravenøs bolusinjektion, der blev givet til dialysepatienter, er kortere end ved subkutan indgift til raske frivillige (ca. 2,5 timer sammenlignet med ca. 3,7 timer).

I et open-label, randomiseret, komparativt farmakokinetisk forsøg blev det undersøgt, om der forekom akkumulering efter gentagne daglige profylaktiske doser af tinzaparin (4.500 IE) eller enoxaparin (4.000 IE) over 8 dage hos ældre patienter (> 75 år) med nedsat nyrefunktion. (CrCl: 20 til 50 ml/min) og kropsvægt < 65 kg. 55 patienter var inkluderet i analysen. Den gennemsnitlige anti-Xa-aktivitet steg signifikant i enoxaparingruppen (fra 0,55 på dag 1 til 0,67 på dag 8; $p < 0,001$), men ikke i tinzaparingruppen (fra 0,44 på dag 1 til 0,46 på dag 8; $p = 0,296$). Der forekom ingen VTE-hændelser. Der forekom fem tilfælde af blødning i tinzaparingruppen, hvoraf to var alvorlige, og fire tilfælde af blødning i enoxaparingruppen, hvoraf ét var alvorligt.

I et prospektivt observations- og multidosisforsøg blev bioakkumulering af tinzaparin evalueret. Forsøget omfattede 28 indlagte patienter, som fik ordineret tinzaparin som ikke-kirurgisk tromboseprofylakse og med en estimeret glomerulær filtrationshastighed på ≤ 30 ml/min/1,73 m² (gennemsnitlig eGFR ved baseline 20 ml/min/1,73 m²). Patienterne fik 3.500 IE én gang dagligt, som blev reduceret til 2.500 IE én gang dagligt, hvis deres kropsvægt var < 40 kg, eller forøget til 4.500 IE én gang dagligt ved et BMI ≥ 30 kg/m². Middeltopværdierne for anti-Xa-niveauerne (interval) blev målt ved 4. time på dag 2 til 0,07 (0-0,24) IE/ml, 0,11 (0,07-0,25) IE/ml på dag 5 og 0,09 (0,07-0,31) IE/ml på dag 8. Der var ingen statistisk signifikant stigning i anti-Xa-topniveauerne over tid mellem dag 2 og dag 5. Variationsområdet for anti-Xa-peak-niveauerne var sammenligneligt med tidligere offentliggjorte data for kirurgiske patienter med normal nyrefunktion, som fik 3.500 IE tinzaparin. Alle anti-Xa-toppe forblev under 0,4 IE/ml, og anti-Xa-bundniveauerne var ikke påviselige, hvilket indikerer, at der ikke sker bioakkumulering. Ingen af patienterne havde trombotiske komplikationer eller alvorlige blødningshændelser.

Pædiatrisk population
Midlertidige data på brugen af tinzaparin indikerer at yngre børn herunder neonatale og nyfødte udskiller tinzaparin hurtigere og derfor eventuelt har brug for højere doser end ældre børn. Dog er data ikke tilstrækkelige for at kunne udarbejde doseringsrekommandation (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata
Hepariner og lav molekylære hepariner (LMWH) er generelt meget lidt toksiske, og dette gælder også for tinzaparinnatrium. Den vigtigste virkning der er set i studier af akut, subakut og kronisk toksicitet, reproduktionstoksicitet og mutagenicitet er blødning, forårsaget af de meget store indgivne doser.

Nekrotiserende hæmatomer blev observeret efter intramuskulær indgift af LMWH i dyr. Osteoporotiske virkninger blev påvist i et 12-måneders studie med rotter. Dyrestudier med rotter og kaniner har ikke vist et teratogent potentiale hos LMWH i doser på op til 25 mg/kg legemsvægt. Fostre, der prænatalt blev udsat for 10 mg/kg legemsvægt viste sig at have mindre legemsvægt end kontrolgruppen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Natriumacetattrihydrat
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser
Fyldt injektionssprøjte med beskyttende låg, sprøjtestempel og sikkerhedsanordning.

Pakningsstørrelser 10 stk.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
2.500 anti-Xa IE/0,25 ml: 57953
3.500 anti-Xa IE/0,35 ml: 57954
4.500 anti-Xa IE/0,45 ml: 57955

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
1. februar 1991

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
7. november 2024