Innohep

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

innohep 2.500 I.E. anti-Xa/0,25 ml, oplossing voor injectie
innohep 3.500 I.E. anti-Xa/0,35 ml, oplossing voor injectie
innohep 4.500 I.E. anti-Xa/0,45 ml, oplossing voor injectie
innohep 20.000 I.E. anti-Xa/2 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

innohep 2.500 I.E. anti-Xa/0,25 ml : Tinzaparine natrium 2.500 I.E. anti-Xa
innohep 3.500 I.E. anti-Xa/0,35 ml : Tinzaparine natrium 3.500 I.E. anti-Xa
innohep 4.500 I.E. anti-Xa/0,45 ml : Tinzaparine natrium 4.500 I.E. anti-Xa
innohep 20.000 I.E. anti-Xa/2ml : Tinzaparine natrium 20.000 I.E. anti-Xa

Hulpstoffen met bekend effect:
Natrium (in totaal <23 mg/dosis).
innohep in injectieflacons (20.000 IE anti-Xa/2 ml) bevat bovendien 10 mg/ml benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, in voorgevulde spuiten of in injectieflacons

0,5 ml spuit of 2 ml injectieflacon gevuld met een kleurloze of stro-kleurige vloeistof, vrij van troebelheid en van deeltjes die bezinken bij bewaren.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij volwassenen:
Toediening gebeurt door subcutane injectie.

Patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan met een matig risico op trombo-embolische voorvallen:
3.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, 2 uur vóór de chirurgische ingreep en vervolgens eenmaal daags zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan met een hoog risico op trombo-embolische voorvallen, bv. die orthopedische of oncologische chirurgie ondergaan:
4.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, 12 uur vóór de chirurgische ingreep en vervolgens eenmaal daags zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

Niet-chirurgische patiënten geïmmobiliseerd door een acute medische aandoening:
3.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij matig risico op VTE of 4.500 I.E. anti-Xa subcutaan toegediend, eenmaal daags bij patiënten met hoog risico op VTE. De toediening dient voortgezet te worden zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE.

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

Hemodialyse en hemofiltratie bij volwassenen:

Duur van 4 uur of minder:
Een bolus injectie van 2.000 tot 2.500 I.E. anti-Xa bij de start van de dialyse.

Duur van meer dan 4 uur:
Een bolus injectie van 2.500 I.E. anti-Xa bij de start van de dialyse/filtratie, gevolgd door 750 I.E. anti-Xa/uur als een continu infuus.

Dosisaanpassing:
Indien nodig, kan de bolusdosis geleidelijk verhoogd of verlaagd worden in stappen van 500 I.E. anti-Xa totdat een bevredigende respons wordt verkregen. De gebruikelijke dosering ligt tussen 2.000-4.500 I.E. anti-Xa.
In geval van gelijktijdige transfusie van bloed of geconcentreerde rode bloedlichaampjes, kan een extra bolusinjectie van 500-1.000 I.E. anti-Xa worden toegediend.

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van innohep bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

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

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

Gewicht
Voor patiënten met een zeer laag of zeer hoog lichaamsgewicht, kan 50 I.E. anti-Xa per kg lichaamsgewicht eenmaal daags overwogen worden als alternatief voor een vaste dosering.
Voor patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan, wordt de eerste dosis SC gegeven, 2 uur voor de ingreep. De toediening dient eenmaal daags voortgezet te worden zolang de patiënt geacht wordt risico te lopen op VTE

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
• Actuele of doorgemaakte immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) (zie rubriek 4.4).
• Actieve ernstige bloeding of predisponerende condities voor een ernstige bloeding. Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als deze voldoet aan één van de volgende drie criteria:
a) treedt op in een kritieke locatie of orgaan (bv. intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, intra-articulair of pericardiaal, intra-uterien of intramusculair met compartiment syndroom),
b) veroorzaakt een daling in hemoglobinewaarden van 20 g/l (1,24 mmol/l) of meer, of
c) leidt tot transfusie van 2 of meer eenheden met volbloed of rode bloedcellen.
• Septische endocarditis.
• De multidose formuleringen innohep in injectieflacons bevatten 10 mg/ml van het conserveermiddel benzylalcohol. Deze formulering mag niet gegeven worden aan premature babies en pasgeborenen vanwege het risico op gasping syndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neuraxiale anesthesie
Voorzichtigheid is geboden wanneer neuraxiale anesthesie of lumbaalpunctie wordt uitgevoerd bij patiënten die profylactische doseringen van innohep krijgen, vanwege het risico op spinale hematomen die kunnen leiden tot langdurige of permanente paralyse. Er moet een periode van minimaal 12 uur in acht worden genomen tussen de laatste profylactische dosis en de plaatsing van de naald of de katheter. Bij continue technieken moet een zelfde periode in acht worden genomen voordat de katheter verwijderd wordt.
Bovendien mag de behandeling met innohep niet hervat worden tot ten minste 4 – 6 uur na de spinale anesthesie of verwijdering van de katheter.
Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van neurologische schade.

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

Intramusculaire injecties
innohep dient niet intramusculair toegediend te worden vanwege het risico op hematomen. Vanwege het risico op hematomen moeten ook gelijktijdige intramusculaire injecties vermeden worden.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie
Het aantal trombocyten dient bepaald te worden voor de start van de behandeling en regelmatig daarna vanwege het risico op immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II). Behandeling met innohep dient te worden gestaakt bij patiënten die immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie ontwikkelen (type II) (zie rubriek 4.3 en 4.8). De trombocytenwaarden normaliseren gewoonlijk binnen 2 tot 4 weken na het staken van de behandeling.

Hyperkaliëmie
Heparine producten kunnen de productie van aldosteron door de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie. Risicofactoren zijn diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, verhoogde plasma kaliumwaarden voorafgaand aan de behandeling, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de plasma kaliumwaarden kunnen verhogen en langdurig gebruik van innohep. Bij risicopatiënten moet de plasma kaliumwaarde worden gemeten voor aanvang van de behandeling met innohep en regelmatig daarna. Heparine-gerelateerde hyperkaliëmie is meestal reversibel na het staken van de behandeling, hoewel een andere aanpak overwogen moet worden wanneer behandeling met innohep als levensreddend beschouwd wordt (bv. de kaliuminname verminderen, stoppen met geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden).

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

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

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

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

Waarschuwingen voor hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.
De multidose formuleringen innohep in injectieflacons bevatten 10 mg/ml van het conserveermiddel benzylalcohol. Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij baby’s en kinderen tot 3 jaar oud.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het anticoagulerende effect van innohep kan worden versterkt door andere geneesmiddelen die invloed hebben op het bloedstollingssysteem, zoals remmers van de bloedplaatjes-aggregatie (bv. acetylsalicylzuur en andere NSAIDs), trombolytica, vitamine K-antagonisten, geactiveerd proteïne C, directe remmers van factor Xa en IIa. Deze combinaties moeten worden vermeden of zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 2.200 zwangerschaps-uitkomsten) duidt erop dat tinzaparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Tinzaparine passeert de placenta niet. innohep kan tijdens alle trimesters van de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Epidurale anesthesie
Vanwege het risico op spinale hematomen zijn behandeldoseringen van innohep (175 I.E./kg) gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxiale anesthesie krijgen. Daarom moet epidurale anesthesie bij zwangere vrouwen altijd worden uitgesteld tot ten minste 24 uur na toediening van de laatste behandeldosering innohep. Profylactische doseringen mogen gebruikt worden als er ten minste een periode van 12 uur tijd wordt genomen tussen de laatste toediening van innohep en de naald- of katheterplaatsing.

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

Hulpstoffen
innohep injectieflacons bevatten benzylalcohol. Omdat dit conserveermiddel de placenta passeert, moeten innohep formuleringen zonder benzylalcohol (voorgevulde spuiten) gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

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

Het is niet bekend of tinzaparine uitgescheiden wordt in moedermelk bij mensen. Hoewel orale absorptie van laag moleculair gewicht heparines onwaarschijnlijk is, kan een risico voor de pasgeborene/zuigeling niet worden uitgesloten.
In risicopatiënten is de incidentie van veneuze trombo-embolische aandoeningen vrij hoog tijdens de eerste 6 weken na de bevalling.
Er moet een beslissing genomen worden om de borstvoeding te staken of om de innohep behandeling te staken of af te zien van behandeling met innohep, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Een bloeding kan elk orgaan betreffen en kan van verschillende graad van ernst zijn. Complicaties treden vooral op indien hoge doseringen worden toegediend. Hoewel ernstige bloedingen niet vaak voorkomen, is overlijden of permanente invaliditeit in een aantal gevallen gemeld.

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

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

Ernstige allergische reacties komen soms voor. Hieronder vallen zeldzame gevallen van huidnecrose, toxische huiderupties (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 ≥1/10
Vaak ≥1/100 en <1/10
Soms ≥1/1.000 en <1/100
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000
Zeer zelden <1/10.000

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak ≥1/100 en < 1/10	Anemie (waaronder hemoglobine verlaagd)
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Trombocytopenie (type I) (waaronder aantal bloedplaatjes verlaagd)
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) Trombocytose
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Overgevoeligheid
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Hyperkaliëmie
Bloedvataandoeningen	
Vaak ≥1/100 en < 1/10	Bloeding Hematoom
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Kneuzing, ecchymose en purpura
Lever- en galaandoeningen	
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Leverenzymen verhoogd (waaronder verhoogde transaminases, ALT, AST en GGT)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms ≥1/1.000 en <1/100	Dermatitis (waaronder allergische en bulleuze dermatitis) Rash Pruritus
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Toxische huiderupties (waaronder Stevens-Johnson syndroom) Huidnecrose Angio-oedeem Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Osteoporose (bij langdurige behandeling)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden ≥1/10.000 en <1/1.000	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak ≥1/100 en < 1/10	Reacties op de injectieplaats (waaronder hematoom op de injectieplaats, bloeding, pijn, pruritus, nodulus, erytheem en extravasatie)

Pediatrische patiënten
Beperkte informatie afkomstig van één studie en postmarketing gegevens geven aan dat het bijwerkingenpatroon bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar is met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden in België via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be en in Luxemburg via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg – Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

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: tinzaparine
ATC-code: B01AB10

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 (I.E.).

De anti-Xa activiteit van tinzaparine natrium is ten minste 70 en ten hoogste 120 I.E./mg. De anti-IIa activiteit van tinzaparine natrium is ongeveer 55 I.E./mg. De karakteristieke waarde van de massa-gemiddelde moleculaire massa van tinzaparine natrium is ongeveer 6.500. Het massapercentage van ketens lager dan 2.000 is niet meer dan 10,0 procent. Het massa- percentage van ketens tussen de 2.000 en 8.000 varieert tussen de 60,0 en 72,0 procent (typisch 66%). Het massapercentage van ketens boven 8000 varieert tussen de 22,0 en 36,0 procent.

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. Door de lange halfwaardetijd van het farmacologische effect van innohep, is een éénmaal daagse toediening voldoende.

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

De farmacokinetische activiteit van innohep 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. Er was een kleine, maar statistisch niet-significante daling van de anti-Xa waarden met het vorderen van de zwangerschap. Enige bewaking van de piek anti-Xa niveaus 4 uur na toediening van tinzaparine natrium wordt aanbevolen in de eerste weken van de behandeling alsook later in de zwangerschap.

Na IV bolusinjectie van 2.500 I.E. anti-Xa, toegediend aan dialysepatiënten, bedroeg de waargenomen halfwaardetijd ongeveer 2,5 uur. De farmacokinetische eigenschappen worden bewaakt door bepaling van de anti-Xa activiteit. Er is een lineair verband tussen plasma anti-Xa en de toegediende dosis.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Na intramusculaire toediening van LMGH bij dieren werden necrotiserende hematomen waargenomen. Osteoporotische effecten werden aangetoond in een 12 maanden durende studie bij ratten. Bij dieronderzoek bij ratten en konijnen, werd geen teratogeen effect van LMGH in doseringen gaande tot 25 mg/kg lichaamsgewicht aangetoond. 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

innohep 2.500 I.E. anti-Xa/0,25 ml, oplossing voor injectie
innohep 3.500 I.E. anti-Xa/0,35 ml, oplossing voor injectie
innohep 4.500 I.E. anti-Xa/0,45 ml, oplossing voor injectie
Natriumacetaat – natriumhydroxide – water voor injectie

innohep 20.000 I.E. anti-Xa/2 ml, oplossing voor injectie
Benzylalcohol - natriumacetaat trihydraat – water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuiten: 3 jaar
Niet aangebroken injectieflacon: 2 jaar
Aangebroken injectieflacon: 14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

Voor bewaaromstandigheden na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen voorgevulde spuit met chloorbutylrubber stopper, synthetisch polyisopropeen styreen butadieen rubber (latex-vrije) beschermkap en veiligheidsklepje:
Doos met
2 en 10 voorgevulde spuiten van 0,25 ml
2 en 10 voorgevulde spuiten van 0,35 ml
2 en 10 voorgevulde spuiten van 0,45 ml

Glazen injectieflacon met chloorbutylrubber stop:
Doos met 10 injectieflacons van 2 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

LEO Pharma N.V./S.A.
Duwijckstraat 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 2.500 I.E. anti-Xa/0,25 ml : BE184353
innohep 3.500 I.E. anti-Xa/0,35 ml : BE184344
innohep 4.500 I.E. anti-Xa/0,45 ml : BE184335
innohep 20.000 I.E. anti-Xa/2 ml : BE160526

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

	Eerste vergunning	**Hernieuwing**
innohep 2.500 I.E. anti Xa/0,25 ml	: 10 juni 1997	3 november 2003
innohep 3.500 I.E. anti Xa /0,35 ml	: 10 juni 1997	3 november 2003
innohep 4.500 I.E. anti Xa/0,45 ml	: 10 juni 1997	3 november 2003
innohep 20.000 I.E. anti Xa/2 ml	: 15 februari 1993	3 november 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: februari 2017
Datum van goedkeuring: 02/2017