

 7. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Innohep, injektionsvæske, opløsning 20.000 anti-Xa IE/ml**

**0. D.SP.NR.**

 08346

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Innohep

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Tinzaparinnatrium 20.000 anti-Xa IE/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Benzylalkohol (10 mg/ml), natriummetabisulfit (1,83 mg/ml) og natrium (op til 40 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Hætteglas á 2 ml indeholdende en farveløs eller strågul væske, fri for uklarheder og for substans, der bundfældes.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af venøs trombose og tromboembolisk sygdom inkl. dyb venøs trombose og lungeemboli hos voksne.

Langtidsbehandling af venøs tromboembolisme og forebyggelse af tilbagefald hos voksne patienter med aktiv cancer.

For visse patienter med lungeemboli (f.eks. dem med svær hæmodynamisk ustabilitet) kan alternativ behandling, såsom operation eller trombolyse, være indiceret.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

175 anti-Xa IE/kg legemsvægt givet subkutant 1 gang daglig i mindst 6 dage og indtil tilstrækkelig peroral antikoagulation er igangsat.

*Langtidsbehandling hos voksne patienter med aktiv cancer*

175 IE anti-Xa/kg givet subkutant 1 gang daglig. Den anbefalede behandlingsvarighed er 6 måneder. Fordelen ved fortsat antikoagulant behandling ud over 6 måneder bør evalueres.

*Neuraksial anæstesi*

Behandlingsdoser af Innohep (175 anti-Xa IE/kg) er kontraindiceret i patienter, der modtager neuraksial anæstesi, se pkt. 4.3. Hvis der planlægges neuraksial anæstesi, bør behandling med Innohep afbrydes mindst 24 timer før proceduren udføres. Behandling med Innohep bør ikke genoptages før mindst 4-6 timer efter brug af spinal anæstesi eller efter kateteret er fjernet.

*Udskiftelighed*

Se pkt. 4.4 for udskiftelighed med andre lavmolekylære hepariner.

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/minut. Når det er påkrævet for disse patienter, kan Innohep-behandling iværksættes med anti-Xa monitorering, hvis fordele opvejer risici (se pkt. 4.4: Nedsat nyrefunktion). I en sådan situation bør dosering af Innohep justeres, hvis nødvendigt, baseret på anti-factor Xa aktivitet. Hvis anti-faktor Xa niveauet er under eller over det ønskede område, bør dosering af Innohep henholdsvis forhøjes eller nedsættes, og anti-faktor Xa måling bør gentages efter 3-4 nye doser. Denne dosisjustering bør gentages, indtil det ønskede anti-faktor Xa niveau er opnået. Vejledende: Middelniveauer mellem 4 og 6 timer efter administration hos raske frivillige og patienter uden svær nedsat nyrefunktion har været mellem 0,5 og 1,5 IE/anti-faktor Xa IE/ml. Anti-faktor Xa-aktivitetsberegninger blev bestemt ved en kromogen analyse.

Ældre patienter

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: Nedsat nyrefunktion og pkt. 4.4: Nedsat nyrefunktion.

**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.

Administration ved subkutan injektion. Dette kan gøres i den abdominale hud, ydersiden af låret, nedre ryg, låret eller overarmen. Injicer ikke i området omkring navlen, nær ar eller i sår. For abdominale injektioner skal patienten være i liggende position og skiftevis injiceres i højre og venstre side. Luftboblen i injektionssprøjten må ikke fjernes. Under injektion, bør huden holdes i en fold.

**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.

Flerdosis formuleringen af Innohep i hætteglas indeholder 10 mg/ml af konserveringsmidlet benzylalkohol. Disse formuleringer må ikke gives til præmature spædbørn og nyfødte pga. risikoen for Gasping syndrome.

Behandlingsdoser af Innohep (175 IE/kg) er kontraindiceret hos patienter, der får neuraksial anæstesi. Ved planlagt neuraksial anæstesi skal Innohep seponeres mindst 24 timer inden indgrebet. Innohep bør først genoptages 4-6 timer efter brug af spinal anæstesi eller efter, at kateteret er fjernet. Patienter skal overvåges nøje for tegn og symptomer på neurologisk skade.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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.

Regelmæssig monitorering af trombocyttal gælder også ved langtidsbehandling af cancerrelateret trombose især i løbet af den første måned taget i betragtning, at cancer og dens behandling, såsom kemoterapi, også kan forårsage trombocytopeni.

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

 Tilgængelige oplysninger viser ingen akkumulering hos patienter med kreatininclearance- Anvendelse hos patienter med et kreatininclearance niveau <30 ml/minut anbefales ikke, da doseringen i denne population ikke er fastlagt. Den foreliggende dokumentation viser ingen akkumulering hos patienter med kreatininclearance niveau ned til 20 ml/minut. Når nødvendigt hos disse patienter, kan behandling 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.

Udskiftelighed

Lavmolekylært heparin bør ikke udskiftes på grund af forskelle i farmakokinetik og biologisk aktivitet. Skift til et alternativt lavmolekylært heparin, især ved længere tids brug, skal gøres med særlig forsigtighed og specifik doseringsvejledning for hvert enkelt produkt skal følges.

Advarsel vedrørende hjælpestoffer

Innohep i hætteglas indeholder 10 mg/ml af konserveringsmidlet benzylalkohol.

Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner.

Benzylalkohol kan forårsage anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år.

Store mængder skal anvendes med forsigtighed og kun om nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nyrefunktion pga. risiko for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Innohep 20.000 anti-Xa IE/ml indeholder natriummetabisulfit. Metabisulfitter kan i sjældne tilfælde medføre alvorlige overfølsomhedsreaktioner og bronkospasme. Innohep lægemiddelformer indeholdende natriummetabisulfit skal anvendes med forsigtighed til astmapatienter.

Denne medicin indeholder op til 40 mg/ml natrium. Mængden på 40 mg svarer til 2 % af WHO’s maksimalt anbefalede daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

**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**

Fertilitet

Der findes ingen kliniske studier på Innohep vedrørende fertilitet.

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.

*Hjælpestoffer*

Innohep i hætteglas indeholder benzylalkohol. Da dette konserveringsmiddel passerer placenta og kan medføre akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose), skal Innohep uden benzylalkohol (fyldt injektionssprøjte) anvendes under graviditet.

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.

*Hjælpestoffer*

Innohep i hætteglas indeholder benzylalkohol. På grund af risiko for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose) er Innohep formuleringer uden benzylalkohol (fyldt injektionssprøjte) det foretrukne valg under amning.

**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 i 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 | BlødningHæmatom |
| 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)UdslætKløe |
| Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000 | Toksisk hududslæt (herunder Stevens-Johnsons syndrom)HudnekroserAngioødemUrticaria |
| **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)  |

Cancerpatienter i langvaring behandling

I et forsøg med cancerpatienter i langvarig (6 måneder) behandling med Innohep, var den samlede frekvens af bivirkninger sammenlignelig med hvad der blev observeret i andre patienter behandlet med Innohep. Cancerpatienter har generelt en øget risiko for blødning, hvilket yderligere er påvirket af alder, comorbiditet, kirurgiske indgreb og samtidig medicinering. Således var forekomsten af blødninger, som forventet højere end tidligere observeret i kortvarig brug og ligner frekvensen set ved langvarig brug af antikoagulanter i cancerpatienter.

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 potensere antitrombin III's hæmning af aktiverede koagulationsfaktorer, især 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 molekylvægt 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

*Indledende behandling af akut dyb venetrombose og lungeemboli*

I et dobbeltblindet klinisk forsøg blev tinzaparin (175 IE/kg subkutant én gang dagligt) sammenlignet med dosisjusteret heparin indgivet ved kontinuerlig intravenøs infusion til indledende behandling af patienter med proksimal venetrombose. Alle patienter påbegyndte oral antikoagulationsbehandling med warfarin på dag 2 og blev behandlet med tinzaparin eller heparin i mindst seks dage. Seks ud af 213 patienter, der fik tinzaparin (2,8 %) og 15 ud af 219 patienter, der fik heparin (6,9 %) havde en recidiverende episode af venøs tromboemboli (VTE) (p = 0,07) i løbet af forsøgets 3-måneders opfølgningsperiode. Alvorlige blødninger, som blev konstateret at hænge sammen med den indledende behandling, forekom hos én patient, som fik tinzaparin (0,5 %) og hos 11 patienter, som fik heparin (5,0 %), svarende til en risikoreduktion på 91 % (p = 0,006). Der var 10 dødsfald i tinzaparingruppen (4,7 %) og 21 i heparingruppen (9,6 %), hvilket svarer til en risikoreduktion på 51 % (p = 0,049).

I et ikke-blindet forsøg (THESEE) blev 612 patienter med symptomatisk lungeemboli randomiseret til tinzaparin (175 IE/kg subkutant én gang dagligt) eller dosisjusteret intravenøs heparin i de første 8 behandlingsdage. Oral antikoagulationsbehandling blev introduceret på dag 1-3 og blev indgivet i mindst 3 måneder. Baseret på et kombineret endepunkt (recidiverende VTE, svær blødning og død) havde 9 ud af 308 patienter i heparingruppen (2,9 %) og 9 ud af 304 patienter i tinzaparingruppen (3,0 %) opnået mindst ét endepunkt på dag 8 (absolut forskel: -0,1 %; 95 % Kl: -2,7 til 2,6).

*Langvarig behandling af akut dyb venetrombose og lungeemboli*

I en underanalyse ("Main-LITE cancer") af et randomiseret, open-label, klinisk forsøg, blev tinzaparin (175 IE/kg subkutant én gang dagligt) sammenlignet med warfarin i 3 måneders behandling hos patienter med proksimal venetrombose. Af de 200 patienter, der havde cancer (100 patienter i hver gruppe), var der flere tilfælde af recidiverende VTE efter 12 måneder i warfaringruppen (16 %) sammenlignet med tinzaparingruppen (7 %) (absolut forskel: -9,0; 95 % CI: -21,7 til -0,7). I løbet af 3 måneder blev der rapporteret alvorlig blødning hos 7 % af patienterne i begge grupper. Efter et år var dødeligheden 47 % i begge grupper.

I et open-label, randomiseret studie med 241 patienter med akut proksimal dyb venetrombose (DVT), hvoraf 69 havde cancer, blev tinzaparin (175 IE/kg subkutant én gang dagligt) sammenlignet med en oral vitamin K-antagonist (VKA) under 6 måneders DVT-behandling. Hos patienter med cancer var forekomsten af recidiverende VTE lavere i tinzaparingruppen (2/36 [5,5 %]) sammenlignet med syv ud af 33 [21,2 %]). Der forekom én alvorlig blødning i tinzaparingruppen sammenlignet med 3 i VKA-gruppen.

I et kontrolleret, open-label, randomiseret klinisk forsøg (CATCH) blev virkningen og sikkerheden af tinzaparin sammenlignet med warfarin efter 6 måneders behandling af akut, symptomatisk DVT eller lungeemboli hos patienter med aktiv cancer. Undersøgelsen omfattede 900 patienter med nyrefunktion svarende til en kreatininclearance (CrCl) på ned til 20 ml/min. Patienter med et trombocyttal under 50 × 109/l var ikke inkluderet i undersøgelsen. Patienterne i tinzaparingruppen fik tinzaparininjektioner med fuld dosis (175 IE/kg subkutant) én gang dagligt i hele behandlingsperioden (6 måneder) og blev sammenlignet med patienter, der fik tinzaparin én gang dagligt i 5-10 dage, efterfulgt af dosisjusteret warfarin (INR: 2,0-3,0) i 6 måneder. Effektresultater (DVT i underekstremiteterne og lungeemboli) og sikkerhedsresultater (blødningshændelser, heparininduceret trombocytopeni og død) blev vurderet af en blindet komité. Recidiverende VTE forekom hos 31 ud af 449 patienter i tinzaparingruppen og 45 ud af 451 patienter i warfaringruppen (6 måneders kumulativ forekomst: 7,2 % for tinzaparin sammenlignet med 10,5 % for warfarin; hazard ratio [HR]: 0,65; 95 % CI: 0,41-1,03; p = 0,07). Symptomatisk DVT forekom hos 12 patienter i tinzaparingruppen og hos 24 patienter i warfaringruppen (HR: 0,48; 95 % Cl: 0,24-0,96; p = 0,04) Der var ingen signifikant forskel i alvorlige blødningshændelser (HR: 0,89; 95 % CI: 0,40-1,99; p = 0,77), eller dødelighed af alle årsager (1,08; 95 % CI: 0,85-1,36; p = 0,54), men samtidig var der en statistisk signifikant reduceret risiko for klinisk relevant, ikke-alvorlig blødning i tinzaparingruppen sammenlignet med warfaringruppen (HR: 0,58; 95 % CI: 0,40-0,84; p = 0,004).

I en forudspecificeret sekundær analyse af CATCH-studiet, hvor konkurrerende resultater blev brugt til en regressionsanalyse af tiden til den første klinisk-relevante blødning (CRB; alvorlige og klinisk-relevante, ikke-alvorlige hændelser), var risikoen for at få mindst én CRB-hændelse under det 6 måneder lange forsøg signifikant lavere i tinzaparingruppen (n = 60/449) end i warfaringruppen (n = 78/451), HR: 0,64; 95 % Cl: 0,45-0,89; p = 0,009. De kumulative CRB-incidenser i de to grupper afveg næsten øjeblikkeligt fra hinanden og fortsatte med at vise en fordel for tinzaparinpatienter i den seks måneder lange behandlingsperiode (se figur 1). I en multivariat analyse for alle behandlingsgrupper fandt man, at risikoen for CRB stiger med alderen > 75 år (HR 1,83) og intrakraniel malignitet (HR 1,97).



Figur 1

I en sekundær analyse af CATCH-studiet blev effekten af nedsat nyrefunktion (RI, defineret som glomerulær filtrationshastighed [GFR] < 60 m/min/1,73 m2) vurderet baseret på virkningen og sikkerheden af antikoagulationsbehandling hos patienter med cancerassocieret trombose. Undersøgelsespopulationen for denne analyse omfattede 864 patienter (96 %), som der fandtes en GFR-værdi fra et centrallaboratorium for på randomiseringstidspunktet. Af disse havde 131 patienter (15 %) nedsat nyrefunktion ved baseline (69 i tinzaparingruppen og 62 i warfaringruppen). Nedsat nyrefunktion hos patienter med cancerassocieret trombose, der fik antikoagulationsbehandling, var associeret med en statistisk signifikant stigning i recidiverende VTE og alvorlig blødning, men der blev ikke observeret nogen signifikant stigning i klinisk relevant blødning (CRB) eller dødelighed. Langtidsbehandling med tinzaparin med fuld terapeutisk dosis uden dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion øgede ikke forekomsten af recidiverende VTE, CRB, alvorlig blødning eller dødelighed sammenlignet med warfarin.

Et prospektivt, open-label, klinisk studie ("TICAT") omfattede 247 patienter med aktiv cancer og nydiagnosticeret DVT og/eller lungeemboli. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed med tinzaparin (175 IE/kg subkutant én gang dagligt) var 15,6 (SD: 13,2) måneder. Hyppigheden af recidiverende VTE faldt i løbet af undersøgelsen fra 4,5 % i løbet af de første 6 måneder (95 % CI: 2,2 % –7,8 %) til 1,1 % (95 % CI: 0,1 % –3,9 %) i 7.-12. måned (p = 0,08). Forekomsten af klinisk relevant blødning var 0,9 % pr. patientmåned (95 % CI: 0,5 % –1,6 %) i løbet af de første 6 måneder og 0,6 % pr. patientmåned (95 % CI: 0,2 % –1,4 %) i 7.-12. måned. Én patient (0,4 %) døde som følge af recidiverende lungeemboli, og 2 patienter (0,8 %) døde som følge af blødning.

*Særlige patientpopulationer*

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Sikkerhedsprofilen for tinzaparin (175 IE/kg én gang dagligt) i op til 30 dage blev undersøgt i et forsøg med deltagelse af 200 indlagte ældre patienter med en CrCl på > 20 ml/min. Anti-Xa-aktiviteten i plasma blev målt regelmæssigt. Gennemsnitsalderen var 85,2 år (interval: 70 til 102 år), og den gennemsnitlige CrCl var 51,2 ± 22,9 ml/min. Ved ét dødsfald var der mistanke om relation til antikoagulationsbehandling. Der blev rapporteret tre alvorlige blødningsepisoder (1,5 %). Heparininduceret trombocytopeni blev bekræftet hos 2 patienter (1 %). Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem anti-Xa aktivitet og CrCI eller alder.

**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 prospektivt forsøg blev det undersøgt, om tinzaparin (175 anti-Xa IE/kg subkutant én gang dagligt) akkumulerede i løbet af 10 dages behandling hos 30 indlagte patienter over 70 år, som fik en terapeutisk dosis mod akut tromboembolisk sygdom. Plasmaniveauer af anti-Xa og anti-IIa samt aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) blev bestemt før den første injektion ved topniveauer, dvs. 5 timer efter den anden injektion (dag 2) og på dag 5, 7 og 10. Patienterne var i gennemsnit 87 år gamle (interval: 71-96 år), havde en kropsvægt på 62,7 kg (interval: 38-90 kg) og et gennemsnitligt CrCl på 40,6 ± 15,3 ml/min (interval: 20-72 ml/min). Eftersom ingen af patienterne havde en anti-Xa-aktivitet over 1,5 IE/ml, blev der ikke foretaget dosisjustering. Det gennemsnitlige maksimale anti-Xa-niveau var 0,66 ± 0,20 IE/ml (interval: 0,26-1,04) på dag 2. Der var ingen progressiv stigning i anti-Xa- eller anti-IIa aktivitet efter gentagen daglig behandling med tinzaparin i 10 dage. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem anti-Xa- og anti-IIa aktiviteter og alder, vægt eller CrCl. Der opstod ingen alvorlig blødning, og der var ingen tromboemboliske komplikationer eller dødsfald.

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**

Benzylalkohol

Natriummetabisulfit (E223)

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning: Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 28 dage ved 30 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt kan præparatet maksimalt opbevares i 28 dage ved 30 °C. Andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flerdosis hætteglas á 2 ml.

Pakningsstørrelser 1 og 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)**

15643

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. februar 1991

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. november 2024