

spcde – innohep 3500 – new LEO Pharma address

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

innohep® 3.500 Anti-Xa I.E. Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tinzaparin-Natrium 10.000 Anti-Xa I.E./ml

0,35 ml Injektionslösung entsprechen 3.500 Anti-Xa I.E.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natrium (Gesamtmenge < 23 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer 0,35 ml Fertigspritze

Die Fertigspritze enthält eine klare, farblose oder leicht gelbliche Flüssigkeit. Sie ist nicht getrübt und es entsteht kein Bodensatz bei Lagerung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei chirurgischen erwachsenen Patienten mit mittlerem thromboembolischem Risiko.

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei nicht-chirurgischen erwachsenen Patienten mit mittlerem thromboembolischem Risiko, die wegen einer akuten internistischen Erkrankung immobilisiert sind.

Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse und Hämofiltration bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Thrombose-Prophylaxe bei Erwachsenen:

Die Anwendung erfolgt als subkutane Injektion.

Chirurgische Patienten mit mittlerem thromboembolischem Risiko:

1 Fertigspritze innohep® 3.500 subkutan, 2 Stunden vor der Operation und anschließend einmal täglich solange für den Patienten ein VTE-Risiko besteht.

Chirurgische Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko, z. B. bei einer orthopädischen oder Tumor-Operation:

Für diese Anwendung steht die Darreichungsform innohep® multi 10.000 Anti-Xa I.E./ml Injektionslösung in der Durchstechflasche zur Verfügung: 4.500 Anti-Xa I.E. werden 12 Stunden vor der Operation und anschließend einmal täglich verabreicht, solange für den Patienten ein VTE-Risiko besteht.

Nicht-chirurgische Patienten, die wegen einer akuten Erkrankung immobilisiert sind:

1 Fertigspritze innohep® 3.500 subkutan einmal täglich bei Patienten mit mittlerem thromboembolischem Risiko. Die Anwendung erfolgt solange für den Patienten ein VTE-Risiko besteht.

Neuroaxiale Anästhesie

Bei der Durchführung einer neuroaxialen Anästhesie oder einer Lumbalpunktion ist Vorsicht geboten, wenn der Patient prophylaktische Dosen von innohep® 3.500 bekommt (siehe Abschnitt 4.4: Neuroaxiale Anästhesie). Wenn eine neuroaxiale Anästhesie geplant ist, soll ein zeitlicher Mindestabstand von 12 Stunden zwischen der letzten prophylaktischen Dosis und dem Setzen der Nadel bzw. des Katheters eingehalten werden. Die Behandlung mit innohep® 3.500 soll erst 4 - 6 Stunden nach Durchführung der Spinalanästhesie oder nach Entfernen des Katheters fortgesetzt werden. Daher ist der präoperative Beginn der Thromboseprophylaxe mit innohep® 2 Stunden zuvor nicht kompatibel mit einer neuroaxialen Anästhesie.

Hämodialyse und Hämofiltration in Erwachsenen:

Dauer 4 Stunden oder weniger:

Eine Dosis von 2.000 bis 2.500 Anti-Xa I.E. als Bolusgabe zu Beginn der Dialyse.

Dauer mehr als 4 Stunden:

Eine Dosis von 2.500 Anti-Xa I.E. als Bolusgabe zu Beginn der Dialyse/Filtration, gefolgt von 750 Anti-Xa I.E./Stunde als Dauerinfusion.

Dosisanpassung

Falls notwendig, kann die Bolusgabe in Schritten von 500 anti-Xa I.E. erhöht oder erniedrigt werden, bis eine zufriedenstellende Reaktion erreicht ist. Die übliche Dosis liegt zwischen 2.000 und 4.500 Anti-Xa I.E.

Im Falle einer begleitenden Bluttransfusion oder der Verabreichung eines Erythrozytenkonzentrates kann eine Injektion von 500 bis 1.000 Anti-Xa IE als Extra-Bolus verabreicht werden.

Überwachung der Dosis:

Die Bestimmung der Plasma-Anti-Xa-Aktivität kann zur Überwachung der innohep® Dosierung während der Hämodialyse/Hämofiltration angewendet werden. Der Plasma-Anti-Xa-Wert sollte eine Stunde nach der Verabreichung ungefähr 0,5 Anti-Xa I.E./ml betragen.

Austauschbarkeit

Für die Austauschbarkeit mit anderen niedermolekularen Heparinen (NMH) siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von innohep® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben. Es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wird eine Beeinträchtigung der Nieren vermutet, soll die Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance abgeschätzt werden (unter Verwendung einer Formel auf Basis des Serum-Kreatinins).

Die Anwendung von innohep® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Dosis ermittelt wurde. Die vorhandene Datenlage belegt, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance bis ≥ 20 ml/min keine Akkumulation stattfindet. Bei Bedarf kann bei diesen Patienten, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, die Behandlung mit innohep® mit einer Anti-Xa-Überwachung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4, Eingeschränkte Nierenfunktion).

Ältere Patienten

innohep® sollte bei älteren Patienten mit der Standard-Dosierung angewendet werden. Bei der Behandlung von älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Bei Verdacht einer eingeschränkten Nierenfunktion, siehe Abschnitt 4.2: Eingeschränkte Nierenfunktion und Abschnitt 4.4: Eingeschränkte Nierenfunktion.

Gewicht

Für Patienten mit sehr geringem oder sehr hohem Körpergewicht kann alternativ zur fixen Dosis eine Applikation von einmal täglich 50 Anti-Xa I.E. pro kg Körpergewicht in Erwägung gezogen werden. Für chirurgische Patienten wird die erste Dosis 2 Stunden vor der Operation gegeben. Die Anwendung soll solange fortgesetzt werden, wie für den Patienten ein VTE-Risiko besteht.

Art der Anwendung

Parenterale Produkte sollten vor der Anwendung visuell inspiziert werden. Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn Eintrübungen oder Niederschlag zu beobachten sind. Die Flüssigkeit kann sich während der Lagerung gelb verfärben, ist aber dennoch verwendbar.

Die Gabe zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen erfolgt mittels subkutaner Injektion. Dies kann in die Bauchhaut, in die Außenseite des Oberschenkels, den unteren Rückenbereich, den Oberschenkel oder den Oberarm erfolgen. Die Injektion darf nicht im Bereich des Bauchnabels oder von Narben oder in Wunden erfolgen.

Bei Injektionen in die Bauchhaut sollte der Patient auf dem Rücken liegen und die Injektion alternierend auf der rechten und auf der linken Seite vorgenommen werden. Die Luftblase in der Spritze darf nicht herausgedrückt werden. Zur Injektion sollte an der Injektionsstelle eine Hautfalte gebildet werden.

Zur Hämodialyse wird die Dosis von innohep® in die arterielle Seite des Dialysators oder intravenös verabreicht. Zur Vorbereitung kann der Dialysator mit 500 – 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung (9 mg/ml) gespült werden, die 5.000 Anti-Xa I.E. innohep® pro Liter enthält.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktuelle oder aus der Anamnese bekannte immunvermittelte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) (siehe Abschnitt 4.4).

Akute schwere Blutungen oder Zustände, die schwere Blutungen begünstigen. Eine schwere Blutung ist dadurch definiert, dass eines der drei nachfolgenden Kriterien erfüllt ist:

- a) Auftreten in einem kritischen Bereich oder Organ (z. B. intrakranial, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär oder perikardial, intrauterin oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom),
- b) Abfall des Hämoglobin Wertes um 20 g/l (1,24 mmol/l) oder mehr, oder
- c) Transfusion von zwei oder mehr Einheiten von Vollblut oder roten Blutkörperchen erforderlich.

Septische Endokarditis.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neuroaxiale Anästhesie

Bei Patienten, die prophylaktische Dosen von Tinzaparin, d. h. innohep® 3.500, bekommen, ist bei der Durchführung einer neuroaxialen Anästhesie oder einer Lumbalpunktion Vorsicht geboten, da das Risiko der Bildung eines Spinalhämatoms mit der Folge einer vorübergehenden oder permanenten Lähmung besteht. Ein Mindestabstand von 12 Stunden sollte zwischen der letzten prophylaktischen Dosis und dem Setzen der Nadel bzw. des Katheters eingehalten werden. Ein ähnlicher Abstand sollte vor Entfernen

des Katheters eingehalten werden. Darüber hinaus sollte die Behandlung mit innohep® 3.500 erst 4-6 Stunden nach Durchführung der Spinalanästhesie oder nach Entfernen des Katheters fortgeführt werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Verletzungen überwacht werden.

Blutungsneigung

innohep® darf Patienten mit Blutungsneigung nur mit Vorsicht verabreicht werden. Zu Patienten mit einem Risiko für schwere Blutungen siehe Abschnitt 4.3. Die Kombination mit Arzneimitteln, die die Funktion der Blutplättchen oder die Gerinnung beeinflussen, soll vermieden oder aber engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Intramuskuläre Injektionen

Aufgrund des Risikos von Hämatomen soll innohep® nicht intramuskulär verabreicht werden. Darüber hinaus sollen gleichzeitige andere intramuskuläre Injektionen vermieden werden.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Aufgrund des Risikos immunvermittelter, Heparin-induzierter Thrombozytopenie (Typ II) soll die Thrombozytenzahl vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach gemessen werden. Bei Patienten, die eine immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) entwickeln, muss innohep® abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Die Thrombozytenzahl normalisiert sich für gewöhnlich innerhalb von 2 - 4 Wochen nach Absetzen.

Hyperkaliämie

Heparin-Produkte können die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu einer Hyperkaliämie führt. Risikofaktoren schließen Diabetes mellitus, chronisches Nierenversagen, vorbestehende metabolische Azidose, erhöhte Plasma-Kaliumspiegel vor Behandlungsbeginn, die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die den Plasma-Kaliumspiegel erhöhen können, sowie die langfristige Anwendung von innohep® ein. Bei Risikopatienten sollte der Kaliumspiegel vor Beginn der Behandlung mit innohep® gemessen und dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Heparin-bedingte Hyperkaliämie ist normalerweise nach Beenden der Behandlung reversibel, allerdings sollten andere Therapieansätze in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung mit innohep® als lebensrettend eingestuft wird (z. B. Verringerung der Kalium-Einnahme, Absetzen anderer Arzneimittel, die das Kalium-Gleichgewicht beeinflussen können).

Herzklappenprothesen

Über therapeutische Misserfolge wurde bei Patienten mit Herzklappenprothesen berichtet, die eine volle gerinnungshemmende Dosis von innohep® oder anderen niedermolekularen Heparinen erhalten haben. Die Anwendung von innohep® wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von innohep® bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Dosis ermittelt wurde. Die vorhandene Datenlage belegt, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance bis ≥ 20 ml/min keine Akkumulation stattfindet. Bei Bedarf kann bei diesen Patienten, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, die Behandlung mit innohep® mit Vorsicht unter einer Anti-Xa-Überwachung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Obwohl eine Anti-Xa-Überwachung zur Vorhersage eines Blutungsrisikos nur bedingt geeignet ist, ist sie die am besten geeignete Methode zur Messung der pharmakodynamischen Wirkung von innohep®.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen ist die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöht (siehe Abschnitt 4.4: Eingeschränkte Nierenfunktion). Deshalb sollte innohep® bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Austauschbarkeit

Niedermolekulare Heparine sind aufgrund ihrer unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften und biologischen Aktivität nicht austauschbar. Die Umstellung auf ein anderes niedermolekulares Heparin muss, insbesondere während der Langzeitbehandlung, mit besonderer Vorsicht erfolgen. Hierbei sind die spezifischen Dosierungsanleitungen des jeweiligen Produkts zu befolgen.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der gerinnungshemmende Effekt von innohep® kann durch andere, das Gerinnungssystem beeinflussende Arzneimittel verstärkt werden, z. B. solche, welche die Thrombozytenfunktion inhibieren (z. B. Acetylsalicylsäure und andere nicht-steroidale Entzündungshemmer), thrombolytisch wirksame Mittel, Vitamin K-Antagonisten, aktiviertes C-Protein, direkte Faktor Xa- und IIa-Inhibitoren und hochdosierte Penicillin-Therapie. Solche Kombinationen sollten vermieden oder nur unter engmaschiger Überwachung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Behandlung schwangerer Frauen mit Antikoagulanzen sollte durch einen entsprechend erfahrenen Arzt erfolgen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 2.200 Schwangerschaftsverläufe) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Tinzaparin hin. Tinzaparin ist nicht plazentagängig. innohep® kann während aller Trimester der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Epidurale Anästhesie

Bei Patienten, die eine neuroaxiale Anästhesie erhalten, sind therapeutische Dosen von innohep® (175 I.E./kg) aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen kontraindiziert. Deshalb sollte eine epidurale Anästhesie bei schwangeren Frauen immer bis mindestens 24 Stunden nach Gabe der letzten therapeutischen Dosis von innohep® verschoben werden. Prophylaktische Dosen können angewendet werden, solange ein Abstand von mindestens 12 Stunden zwischen der letzten innohep®-Gabe und dem Setzen der Kanüle bzw. des Katheters eingehalten wird.

Schwangere Frauen mit Herzklappenprothese

Bei schwangeren Frauen mit Herzklappenprothese wurde über Therapieversagen bei vollen gerinnungshemmenden Dosen von innohep® oder anderen niedermolekularen Heparinen berichtet. innohep® kann für die Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien belegen, dass Tinzaparin minimal über die Muttermilch ausgeschieden wird.

Es ist nicht bekannt, ob Tinzaparin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Obwohl die orale Aufnahme von niedermolekularen Heparinen unwahrscheinlich ist, kann ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder nicht ausgeschlossen werden. Bei Risikopatientinnen ist die Gefahr von venösen Thromboembolien während der ersten 6 Wochen nach der Geburt des Kindes besonders hoch. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit innohep® zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Hinsichtlich der Fertilität liegen keine klinischen Studien mit innohep® vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

innohep® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungsereignisse, Anämie aufgrund von Blutungen und Reaktionen an der Einstichstelle.

Blutungen können in verschiedenen Schweregraden in allen Organen auftreten. Komplikationen können vor allem bei Verabreichung hoher Dosen auftreten. Obwohl schwere Blutungen nur gelegentlich auftreten, wurde in einigen Fällen über Todesfälle oder anhaltende Behinderung berichtet.

Eine immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) manifestiert sich weitgehend innerhalb von 5 bis 14 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die im Vorfeld mit Heparin behandelt worden waren, eine rasch einsetzende Form beschrieben. Eine immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) kann mit einer arteriellen oder venösen Thrombose assoziiert sein. Die Gabe von innohep® muss in allen Fällen von immunvermittelter, Heparin-induzierter Thrombozytopenie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen kann innohep® eine Hyperkaliämie aufgrund von Hypoaldosteronismus hervorrufen. Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

In manchen Fällen können schwere allergische Reaktionen auftreten. Diese beinhalten seltene Fälle von Hautnekrosen, toxische Hautausschläge (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom), Angioödem und Anaphylaxien. Die Behandlung sollte beim geringsten Verdacht auf solch schwere Reaktionen sofort abgebrochen werden.

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten.

Die unerwünschten Wirkungen sind anhand des MedDRA System Organklassen (SOC) aufgelistet, wobei die einzelnen unerwünschten Wirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Sehr häufig ≥ 1/10

Häufig ≥ 1/100 und < 1/10

Gelegentlich ≥ 1/1.000 und < 1/100

Selten ≥ 1/10.000 und < 1/1.000

Sehr selten < 1/10.000

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig (≥1/100, <1/10)	Anämie (inkl. erniedrigtem Hämoglobinwert)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thrombozytopenie (Typ I) (inkl. reduzierter Thrombozytenzahl)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II), Thrombozytose

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Überempfindlichkeit
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Hyperkaliämie
Gefäßerkrankungen	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Blutung Hämatom
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Blutergüsse, Ekchymose und Purpura
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	erhöhte Leberenzymwerte (inkl. erhöhte Transaminasen, ALT, AST und GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Dermatitis (inkl. allergischer und bullöser Dermatitis) Hautausschlag Juckreiz
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Toxische Hautausschläge (inkl. Stevens-Johnson- Syndrom) Hautnekrose Angioödem Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Osteoporose (in Verbindung mit Langzeitanwendung)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Reaktionen an der Einstichstelle (inkl. Hämatombildung an der Einstichstelle, Blutung, Schmerzen, Juckreiz, Knötchenbildung, Erythem und Extravasation)

Kinder und Jugendliche

Begrenzte Informationen aus einer Studie und Markterfahrungen weisen darauf hin, dass das Nebenwirkungs-Profil bei Kindern und Jugendlichen dem von Erwachsenen gleicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Blutungen stellen die Hauptkomplikation einer Überdosierung dar. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von innohep® (siehe Abschnitt 5.2) können kleinere Blutungen nach Abbruch der Behandlung konservativ behandelt werden. Schwere Blutungen können die Gabe des Antidots Protaminsulfat notwendig machen. Die Patienten sollen sorgfältig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe, ATC-Code: B01AB10

Wirkmechanismus

Tinzaparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin vom Schwein mit einem Anti-Xa-/Anti-IIa-Verhältnis zwischen 1,5 und 2,5. Tinzaparin-Natrium wird durch enzymatische Depolymerisation aus konventionellem unfraktioniertem Heparin hergestellt. Wie konventionelles Heparin wirkt Tinzaparin-Natrium als Antikoagulant durch Verstärkung der Antithrombin-III-Inhibition von aktivierten Koagulationsfaktoren, in erster Linie Faktor Xa.

Die biologische Aktivität von Tinzaparin-Natrium ist gegen den aktuellen „Internationalen Standard für Heparin niedriger Molekülmasse“ standardisiert, ausgedrückt in Anti-Xa Internationalen Einheiten (I.E.).

Die Anti-Xa-Aktivität von Tinzaparin-Natrium liegt zwischen 70 und 120 I.E./mg. Die Anti-IIa-Aktivität von Tinzaparin-Natrium ist etwa 55 I.E./mg. Der charakteristische Wert für die mittlere Molekülmasse von Tinzaparin-Natrium liegt bei 6.500 Dalton.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tinzaparin verfügt über eine hohe Antithrombin-Aktivität (Anti-IIa), ein niedriges Anti-Xa/Anti-IIa-Verhältnis und hemmt die Thrombinbildung mit fast der gleichen Wirksamkeit wie unfraktioniertes Heparin. Zusätzlich zur Anti-Xa/Anti-IIa-Aktivität wurde bei Patienten eine Induktion von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei operativen Eingriffen mit mittlerem Risiko

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit 1.290 Patienten, die sich einem allgemein chirurgischen Eingriff unterzogen, wurden die Patienten in Gruppen randomisiert, die entweder eine von zwei Dosierungen Tinzaparin (2.500 I.E.; n = 431 oder 3.500 I.E.; n = 430) oder eine Heparin-Bolusdosis von 5.000 I.E. (n = 429) zur Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose (TVT) erhielten. Die Art des operativen Eingriffs war in den meisten Fällen abdominal (71 %), gynäkologisch (13 %) und urologisch (10 %). 57 % aller Patienten waren > 60 Jahre alt. Die Behandlungen wurden 2 Stunden vor dem operativen Eingriff subkutan verabreicht und 7 bis 10 Tage lang fortgesetzt; bei Patienten, die eine Langzeitprophylaxe benötigten, wurde die Behandlung nach 10 Tagen mit Heparin fortgesetzt. Die Inzidenz von TVT vor Tag 8 betrug 3,7 % (2.500 I.E.), 1,6 % (3.500 I.E.) und 1,6 % (Heparin). Während des 1-monatigen Nachbeobachtungszeitraums kam es in der Gruppe mit 2.500 I.E. Tinzaparin zu einer signifikant höheren Inzidenz von oberflächlichen und/oder tiefen Venenthrombosen (6 %) als in der Gruppe mit 3.500 I.E. (2,6 %) und der Gruppe mit Heparin (3,5 %). Blutungen aller Art traten zu etwa 10 % in den einzelnen Gruppen während des Krankenhausaufenthalts und zu 3 % nach der Entlassung und nach einem Monat auf, ohne dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen gab.

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei operativen Eingriffen mit hohem Risiko

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 440 Patienten, die sich einer vollständigen Hüftgelenkersatzoperation unterzogen, wurden die Patienten zufällig verteilt und erhielten 15 Tage lang entweder Enoxaparin (4.000 I.E. einmal täglich) oder Tinzaparin (4.500 I.E. einmal täglich), wobei die erste Injektion 12 Stunden vor dem operativen Eingriff erfolgte. Die Inzidenz von TVT betrug 20,1 % (44/219) bei den Enoxaparin-Patienten und 21,7 % (48/221) bei den Tinzaparin-Patienten. Eine proximale TVT trat bei 10,5 % (23/219) der Enoxaparin-Patienten und bei 9,5 % (21/221) der Tinzaparin-Patienten auf. Schwerwiegende Blutungen wurden nur im Zusammenhang mit der Operationswunde beobachtet (4 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe und 2 Patienten in der Tinzaparin-Gruppe). Nicht schwerwiegende Blutungen traten bei 21 Patienten in der Enoxaparin-Gruppe und bei 13 Patienten in der Tinzaparin-Gruppe auf.

Prophylaxe bei Hämodialysepatienten

In einer unverblindeten Langzeitstudie, die 1.429 Hämodialysesitzungen bei 52 Patienten umfasste, wurde bei 92,8 % der Sitzungen (1.326/1.429) keine oder nur eine minimale Thrombose und bei 96 % (1.370/1.427) der Sitzungen eine zufriedenstellende Anti-koagulationswirkung festgestellt, wenn Tinzaparin als einmalige Bolusgabe verabreicht wurde. Die durchschnittliche Tinzaparin-Dosis betrug 2.139 I.E. bei den ersten Sitzungen und 2.186 I.E. bei den letzten Sitzungen der Studie. Blutungen der Haut oder der Schleimhäute wurden bei 27/1.408 (1,9 %) der Dialysesitzungen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit, die auf der Anti-Xa Aktivität nach subkutaner Verabreichung beruht, beträgt ungefähr 90 % und die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Aktivität liegt bei 4 - 6 Stunden. Die terminale Eliminations-Halbwertszeit liegt bei circa 3,7 Stunden.

Tinzaparin-Natrium wird in der Leber geringfügig durch Depolymerisation metabolisiert und über die Nieren in unveränderter oder nahezu unveränderter Form ausgeschieden.

Besondere Patientenpopulationen

Schwangere Frauen

Die pharmakokinetische Aktivität von Tinzaparin wurde an schwangeren Frauen untersucht. Daten sequentieller pharmakokinetischer Überwachungen an 55 schwangeren Frauen legen den Schluss nahe, dass sich die pharmakokinetischen Eigenschaften bei Schwangeren nicht von den pharmakokinetischen Eigenschaften von nicht schwangeren Frauen unterscheiden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tinzaparin hat ein hohes durchschnittliches Molekulargewicht, und es gibt klinische und präklinische Hinweise auf eine signifikante nicht-renale Elimination von Tinzaparin.

Nach Verabreichung einer intravenösen Bolusinjektion bei Dialysepatienten ist die beobachtete Halbwertszeit kürzer als nach subkutaner Verabreichung bei gesunden Freiwilligen (etwa 2,5 Stunden gegenüber etwa 3,7 Stunden).

In einer unverblindeten, randomisierten, pharmakokinetischen Vergleichsstudie wurde untersucht, ob nach wiederholten täglichen prophylaktischen Dosen Tinzaparin (4.500 I.E.) oder Enoxaparin (4.000 I.E.) über 8 Tage bei älteren Patienten (> 75 Jahre) mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (KrCl): 20 bis 50 ml/min) und einem Körpergewicht < 65 kg eine Akkumulation auftritt. In die Analyse wurden 55 Patienten einbezogen. Die durchschnittliche Anti-Xa-Aktivität stieg in der Enoxaparin-Gruppe signifikant an (von 0,55 an Tag 1 auf 0,67 an Tag 8; $p < 0,001$), aber nicht in der Tinzaparin-Gruppe (von 0,44 an Tag 1 auf 0,46 an Tag 8; $p = 0,296$). Es traten keine VTE-Ereignisse auf. In der Tinzaparin-Gruppe kam es zu fünf Blutungen, von denen zwei schwerwiegend waren; in der Enoxaparin-Gruppe kam es zu vier Blutungen, von denen eine schwerwiegend war.

In einer prospektiven Beobachtungs- und Mehrfachdosisstudie wurde die Bioakkumulation von Tinzaparin untersucht. In die Studie wurden 28 stationäre Patienten aufgenommen, denen Tinzaparin zur nicht-operativen Thromboseprophylaxe verordnet wurde und die eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von ≤ 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen (mittlere eGFR bei Baseline 20 ml/min/1,73 m²). Die Patienten erhielten 3.500 I.E. einmal täglich, wobei die Dosis auf 2.500 I.E. einmal täglich gesenkt wurde, wenn das Körpergewicht < 40 kg betrug, oder auf 4.500 I.E. einmal täglich erhöht wurde, wenn der BMI ≥ 30 kg/m² betrug. Die Messungen des medianen Spitzenwertes des Anti-Xa-Spiegels (Bereich) betrugen in Stunde 4 an Tag 2 0,07 (0 - 0,24) I.E./ml, an Tag 5 0,11 (0,07 - 0,25) I.E./ml und an Tag 8 0,09 (0,07 - 0,31) I.E./ml. Zwischen Tag 2 und Tag 5 war kein statistisch signifikanter Anstieg der Anti-Xa-Spitzenpiegel zu verzeichnen. Die Schwankungsbreite der Anti-Xa-Spitzenpiegel war vergleichbar mit zuvor veröf-

fentlichten Daten chirurgischer Patienten mit normaler Nierenfunktion, die 3.500 I.E. Tinzaparin erhalten hatten. Alle Anti-Xa-Spitzenpiegel blieben unter 0,4 I.E./ml und es konnten keine Anti-Xa-Talspiegel nachgewiesen werden, was auf eine ausbleibende Bioakkumulation hindeutet. Bei keinem Patienten traten thrombotische Komplikationen oder schwerwiegende Blutungen auf.

Kinder und Jugendliche

Vorläufige Daten vom Gebrauch von Tinzaparin weisen darauf hin, dass jüngere Kinder einschließlich Neugeborenen und Kleinkindern Tinzaparin schneller abbauen und deshalb höhere Dosen benötigen als ältere Kinder. Dennoch reichen die Daten nicht aus, um Dosierungsempfehlungen zu geben, siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Heparine und niedermolekulare Heparine (LMWH) sind generell nur wenig toxisch; dies trifft auch auf Tinzaparin-Natrium zu. Der wesentliche Effekt, der in Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Mutagenität beobachtet wurde, sind Blutungen, die durch die Verabreichung sehr hoher Dosen verursacht wurden.

Nach intramuskulärer Applikation von niedermolekularem Heparin am Tier wurden nekrotisierende Hämatome beobachtet. Osteoporotische Effekte traten in einer Studie über 12 Monate an Ratten auf. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf ein teratogenes Potenzial von niedermolekularem Heparin in Dosierungen bis 25 mg/kg Körpergewicht. Gewichtsabnahme gegenüber Kontrollgruppen wurde bei mit 10 mg/kg Körpergewicht pränatal exponierten Feten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze mit Schutzkappe, Kolben und Sicherheitslasche.

Lieferbar als:

2 Fertigspritzen zu je 0,35 ml
6 Fertigspritzen zu je 0,35 ml
10 Fertigspritzen zu je 0,35 ml
30 Fertigspritzen zu je 0,35 ml (Bündelpackung)

Klinikpackung: 10 Fertigspritzen zu je 0,35 ml

Sprechstundenbedarf: 100 Fertigspritzen zu je 0,35 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

Örtlicher Vertreter:

LEO Pharma GmbH
Siemensstraße 5b
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102/201 - 0
Telefax: 06102/201 - 200
www.leo-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

42678.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.11.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.02.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig