

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

INNOHEP

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 15034-40

29.11.06г

707/21.11.06

Milov

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Инохеп / Инохеп

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакони от 2 ml, 10,000 Anti-Xa IU/ml:

Лекарствено вещество	Количество/ml
Tinzaparin sodium	10,000 Anti-Xa IU

Флакони от 2 ml, 20,000 Anti-Xa IU/ml:

Лекарствено вещество	Количество/ml
Tinzaparin sodium	20,000 Anti-Xa IU

Спринцовки, съдържащи 0.35 ml или 0.45 ml:

Лекарствено вещество	Количество/ml	Количество/0.35 ml	Количество/0.45 ml
Tinzaparin sodium	10,000 Anti-Xa IU	3,500 Anti-Xa IU	4,500 Anti-Xa IU

Спринцовки съдържащи 0.5 ml, 0.7 ml или 0.9 ml:

Лекарствено вещество	Количество/ml	Количество/0.5 ml	Количество/0.7 ml	Количество/0.9 ml
Tinzaparin sodium	20,000 Anti-Xa IU	10,000 Anti-Xa IU	14,000 Anti-Xa IU	18,000 Anti-Xa IU

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия.
Профилактика на дълбока венозна тромбоза при пациенти след обща или ортопедична хирургическа намеса.

Профилактика на тромбозирането във венозните пътища и при хемодиализа.

Забележка: **innohep** не е показан за лечение на сериозни случаи на белодробна емболия, напр. високорискови пациенти с хемодинамична нестабилност.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечение на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия:
Препоръчваната доза е 175 Anti-Xa IU/kg телесно тегло подкожно един път дневно.

Профилактика при пациенти с умерен риск от тромбози (обща хирургия):
Прилагат се 3,500 Anti-Xa IU подкожно 2 часа преди операцията и следоперативно 3,500 Anti-Xa IU един път дневно в продължение на 7-10 дни.

Профилактика при пациенти с висок риск от тромбози (напр. при поставяне на изкуствена тазобедрена става):
Прилагат се 4,500 Anti-Xa IU 12 часа преди операцията или 50 Anti-Xa IU/kg телесно тегло подкожно 2 часа преди операцията и след това един път дневно в продължение на 7-10 дни.

За краткотрайна хемодиализа (по-малко от 4 часа):
Еднократно инжектиране на 2,000-2,500 Anti-Xa IU в артериалната част на диализатора (или интравенозно) в началото на диализата.

Продължителна хемодиализа (повече от 4 часа):
Еднократно инжектиране на 2,500 Anti-Xa IU в артериалната част на диализатора (или интравенозно) в началото на диализата, последвано от вливане на 750 Anti-Xa IU/час.

Приспособяване на дозата:

При необходимост дозата се приспособява чрез постепенно увеличаване или намаляване на инжектираната доза с 250-500 Anti-Xa IU, докато се получи задоволителен ефект.

4.3. Противопоказания

Установена свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

Текущи или анамнестични данни за предизвикана от хепарин тромбоцитопения.

Други противопоказания са склонност към локални или генерализирани кръвоизливи, включително неконтролирана тежка хипертония, тежка чернодробна недостатъчност, остър или подостър септичен ендокардит, интракраниален кръвоизлив или увреждания и операции на централната нервна система, очите/ушите и заплашващ аборт.



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

innohep трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с повишен риск от кървене.

Пациенти приемащи **innohep** по време на спинална или епидурална анестезия трябва внимателно да се мониторира за прояви или симптоми на неврологични нарушения.

innohep не трябва да се прилага интрамускулно поради риск от образуване на локален хематом.

Тъй като има риск от предизвикана с хепарин тромбоцитопения трябва да се изследва броя на тромбоцитите преди започване на лечението и след това 2 пъти седмично по време на лечението. Лечението с **innohep** трябва да се спре веднага при тези пациенти, които са развили тромбоцитопения.

Тъй като **innohep** се излъчва поне отчасти чрез бъбреците трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност лекувани по повод на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия. Ако **innohep** се използва за профилактика на съсирването при екстракорпорална циркулация трябва да се използва начина на приложение препоръчан за хемодиализа.

Продуктите на хепарина могат да потиснат секрецията на алдостерон от надбъбреците, което води до хиперкалиемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, метаболитна ацидоза, повишени нива на калий в плазмата или вземащи калий-съхраняващи лекарства. Рискът от хиперкалиемия се увеличава по време на лечението, но е обикновено обратима. При пациенти с риск трябва да се измерва плазменото ниво на калия преди започване на лечение с хепарин и редовно да се мониторира, особено ако лечението продължава над 7 дни.

innohep 10 000 anti Ха във флакони от 2 ml и **innohep** 20 000 anti Ха във флакони от 2 ml съдържат като консервант бензилов алкохол. Затова не се препоръчва използването на тези форми при бременни и новородени и особено при недоносени деца и деца под 3 години.

Поради повишения риск от кървене трябва да се внимава при пациенти на които се извършват манипулации като интрамускулни инжекции, лумбална пункция и др.

innohep 20 000 anti Ха във флакони от 2 ml и спринцовки от 0.5 ml, 0.7 ml и 0.9 ml съдържа натриев метабилсулфит, който може да причини алергия, включително анафилактична реакция и бронхоспазм особено при пациенти с анамнестични данни за астма или алергия.

Лекарства, повлияващи тромбоцитната функция или кръвосъсирването трябва по принцип да не се прилагат едновременно с **innohep**.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействие

Едновременното прилагане на други лекарства, повлияващи функцията и агрегацията на тромбоцитите или кръвосъсирването, например салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства, антагонисти на витамин К и декстран, може да усилва антикоагулантния ефект на **innohep**.



4.6. Бременност и кърмене

Клиничните данни за **innohep** досега са ограничени и няма данни за ембриотоксични или тератогенни ефекти при опитни животни. Не беше установено преминаване на **innohep** през плацентарната бариера (определяно чрез Anti-Xa и anti-IIa активност) при пациентки, приемали дози от 30-40 Anti-Xa IU/kg през второто тримесечие на бременността. Въпреки, че проучвания на експериментални животни не показаха наличието на риск, като предпазна мярка **innohep** не трябва да се използва при бременност, освен ако няма друго по-безопасно средство. Не е известно дали **innohep** се излъчва в кърмата.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Смята се за безопасен и вероятно няма да предизвика никакъв ефект.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много чести	> 1/10
Чести	> 1/100 и <1/10
Необичайни	> 1/1,000 и <1/100
Редки	> 1/10,000 и <1/1,000
Много редки	<1/10,000

Най-често наблюдаваните нежелани ефекти са случаи на кървене, обратимо повишение на чернодробните ензими, обратима тромбоцитопения и различни кожни реакции. Наблюдавани са още алергични реакции, некроза на кожата и приапизъм (продължителна болезнена ерекция).

Въз основа на резултатите от обобщено клинично проучване, включващо около 6,000 пациенти са наблюдавани след подкожно прилагане локални реакции като дразнене, болка, хематом и екхимоза при около 16% от пациентите. Цялостният риск от кървене бе около 10%, докато рискът от голям кръвоизлив бе около 0,8%. Обратимо увеличение на чернодробните ензими бе установено при около 8% от пациентите, обратима тромбоцитопения при около 1% от пациентите и тежка тромбоцитопения се наблюдаваше при 0,13% от пациентите.

Въз основа на постмаркетингови данни честотата на наблюдаваните нежелани реакции бе много малка, приблизително 8:100,000 лекувани случаи.

▪ **Съдови нарушения**

Кръвоизливи

Могат да се наблюдават усложнения с кръвоизливи, които могат да засегнат всеки орган и особено, когато са използвани високи дози.

▪ **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Тромбоцитопения

Може да се наблюдава предизвикана от хепарит тромбоцитопения (НТ), най-вероятно от имуно-алергичен произход.

▪ **Нарушения на черния дроб и жлъчните пътища**

Увеличени нива на трансаминазите, ГГТ, ЛДХ и липазата

Тези увеличения са обратими след спиране на лекарството



▪ **Общи нарушения и състояния в мястото на прилагане**

Реакции в мястото на инжектиране

Локално дразнене може да се наблюдава в мястото на инжектиране

▪ **Нарушения на имунната система**

Алергични реакции

Ангиоедем

Наблюдавани са отделни случаи на анафилактични реакции.

▪ **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Обрив

Уртикария

Сърбеж

Некроза на кожата

Наблюдавани са различни видове обриви като еритематозен и макулопапулозен. Има данни за отделни случаи на некроза на кожата.

▪ **Нарушения на репродуктивната система**

Приапизъм

Наблюдавани са отделни случаи на приапизъм.

Ефекти приети като характерни за всички съединения от този клас

- Хипоалдостеронизъм свързан с хиперкалиемия и метаболитна ацидоза (особено при пациенти с бъбречни увреждания и захарен диабет) могат да се наблюдават при употребата на нискомолекулните хепарини
- Преходен косопад и остеопороза са наблюдавани при лечение с нефракциониран хепарин

4.9. Предозиране

Проява на предозирането с **innohep** е кървенето. При случайно приемане на свръхдоза **innohep** може да се използва разтвор на протамин сулфат.

Проучвания на здрави доброволци показват, че прилагането на 1 mg протамин сулфат на всеки 100 Anti-Xa IU тинзапарин неутрализира 65-80 % от неговата Anti-Xa активност. Наблюдава се възстановяване на Anti-Xa, anti-IIa и АРТТ активност на тинзапарина 3 часа след неговото неутрализиране, вероятно поради продължаващата резорбция на **innohep** от подкожните депа. Затова може да е необходимо прилагането на протамин сулфат периодично или като продължителна инфузия за да се постигне и запази неутрализирането на подкожно приложения **innohep** най-малко 24 часа.

Трябва да се вземат предвид възможните нежелани ефекти на протамин сулфата и пациентите внимателно да се наблюдават.

Дозата на протамин сулфата необходима за неутрализиране, трябва да бъде точно определена чрез титруване с плазма от пациента. Като правило 1 mg протамин сулфат неутрализира ефекта на 100 Anti-Xa IU от тинзапарина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства



innohep (tinzaparin sodium) представлява нискомолекулен хепарин, който действа като антикоагулант. Той проявява антикоагулантното си действие, като усилва антитромбиновия ефект върху редица активирани коагулационни фактори и особено на фактор-Ха в коагулационната каскада.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бионаличността на **innohep** след подкожно инжектиране е около 90%. Има резорбционен полуживот 200 мин., като максимална анти-Ха активност се достига след 4-6 часа. Елиминационния полуживот е около 80 мин. Tinzaparin sodium се излъчва предимно чрез урината в непроменен вид.

Основното предимство на **innohep** в сравнение с обикновения хепарин се дължи на подобрените му фармакокинетични свойства. По-високата бионаличност и удължения елиминационен полуживот позволяват прилагането на продукта един път дневно подкожно.

5.3. Предклинични данни за безопасността на продукта

Обикновено хепарините не са токсични и това също се отнася за **innohep**. Това е доказано при изследване на острата, подостра и хронична токсичност, репродуктивната токсичност и мутагенност. Резултатите от предклиничните проучвания показват, че кръвоизливите са основните нежелани ефекти на **innohep**.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Флакони от 2 ml, 10,000 Anti-Ха IU/ml:

Sodium acetate.3H₂O, sodium hydroxide, benzyl alcohol, water for injections.

Флакони от 2 ml, 20,000 Anti-Ха IU/ml:

Sodium metabisulphite, benzyl alcohol, sodium hydroxide, water for injections.

Спринцовки съдържащи 0.35 ml или 0.45 ml:

Sodium acetate.3H₂O, sodium hydroxide, water for injections.

Спринцовки съдържащи 0.5 ml, 0.7 ml или 0.9 ml:

Sodium metabisulphite, sodium hydroxide, water for injections.

6.2. Несъвместимости

innohep се инжектира подкожно (освен при хемодиализа) и не трябва да се смесва с други инжекционни разтвори.

innohep е съвместим с изотоничен разтвор на натриев хлорид (9 mg/ml) или изотоничен разтвор на глюкоза (50 mg/ml). Не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални предпазни мерки на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

