

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

innohep 10000 UI anti-Xa/ml soluție injectabilă în flacoane

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține 10000 UI antifactor Xa.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Alcool benzilic 10 mg/ml și sodiu (în total < 23 mg/ml)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră sau slab colorată în galben

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia trombembolismului venos la pacienții adulți supuși unor intervenții chirurgicale, în special ortopedice, generale sau de chirurgie oncologică.

Profilaxia trombembolismului venos la pacienții adulți cu afecțiuni ne-chirurgicale, imobilizați datorită unei afecțiuni medicale acute care includ: insuficiența cardiacă acută, insuficiența respiratorie acută, infecții severe, cancer activ, precum și exacerbarea bolilor reumatismale.

Prevenirea coagulării în circuitele extracorporale în cursul hemodializei și hemofiltrării la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Profilaxia evenimentelor tromboembolice la adulți:

Administrarea se face prin injecție subcutanată.

##### *Pacienți chirurgicali cu risc moderat de evenimente tromboembolice:*

3500 UI anti-Xa în injecție subcutanată cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale și apoi o dată pe zi, atât timp cât pacientul este considerat ca având risc de TEV.

*Pacienții chirurgicali cu risc mare de evenimente tromboembolice de ex. supuși unor operații ortopedice sau oncologice:*

4500 UI anti-Xa în injecție subcutanată cu 12 ore înaintea intervenției chirurgicale și apoi o dată pe zi, atât timp cât pacientul este considerat ca având risc de TEV.

*Pacienții ne-chirurgicali imobilizați datorită unor afecțiuni medicale acute:*

3500 UI anti-Xa în injecție subcutanată o dată pe zi la pacienții cu risc moderat de TEV sau 4500 UI anti-Xa în injecție subcutanată o dată pe zi la pacienții cu risc înalt de TEV. Administrarea trebuie să continue, atât timp cât pacientul este considerat ca având risc de TEV.

#### Anestezia neuraxială

Se recomandă prudență când se efectuează anestezie neuraxială sau puncție lombară la pacienții care primesc doze profilactice de innohep, vezi Pct. 4.4 Anestezia neuraxială. Dacă se planifică anestezie neuraxială, un interval de minimum 12 ore trebuie lăsat între ultima doză profilactică și inserarea acului sau a cateterului. innohep nu trebuie să fie administrat până cel puțin 4-6 ore după administrarea anesteziei spinale sau după îndepărtarea cateterului. Prin urmare, inițierea tromboprofilaxiei preoperatorii cu innohep cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale este incompatibilă cu anestezia neuraxială.

#### Hemodializa și hemofiltrarea la adulți:

*Cu durată de 4 ore sau mai puțin:*

Se administrează în bolus 2000 până la 2500 UI anti-Xa la începutul dializei.

*Cu durată de mai mult de 4 ore:*

Se administrează în bolus o doză de 2500 UI anti-Xa, la începutul dializei/filtrării, urmată apoi în perfuzie de 750 UI anti-Xa/oră.

#### *Ajustarea dozei*

Creșterea sau scăderea dozei în bolus, dacă este necesară, se face treptat cu câte 500 UI anti-Xa până la obținerea unui răspuns satisfăcător. Doza uzuală este între 2000-4500 UI anti-Xa.

În caz de transfuzii concomitente de sânge sau de masă eritrocitară, se poate administra în bolus o doză suplimentară de 500-1000 UI anti-Xa.

#### *Monitorizarea dozei:*

Determinarea activității plasmatice anti-Xa poate fi folosită pentru monitorizarea dozelor de innohep în timpul hemodializei/hemofiltrării. Nivelul activității plasmatice anti-Xa trebuie să fie de aproximativ 0,5 anti-Xa UI/ml la o oră după administrare.

#### Interschimbabilitate

Pentru posibilitatea de interschimbabilitate cu alte heparine cu greutate moleculară mică, a se vedea Pct. 4.4.

#### **Populații speciale**

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării innohep la copiii și adolescenții sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

##### *Insuficiența renală*

Dacă se suspectează insuficiența renală, trebuie evaluată funcția renală folosind o formulă bazată pe creatinina serică, pentru estimarea valorii clearance-ului creatininei.

Nu este recomandată administrarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min pentru că nu au fost stabilite dozele pentru acești pacienți. Dovezile disponibile nu au arătat acumularea la pacienții cu valoarea clearance-ului creatininei sub 20 ml/min. Dacă este necesar la acești pacienți, poate fi inițiată administrarea innohep cu monitorizarea activității anti Xa, dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4 Insuficiența renală).

### *Vârstnici*

innohep trebuie folosit în doze standard la vârstnici. Se recomandă prudență în tratamentul pacienților vârstnici cu insuficiență renală. Dacă se suspectează insuficiența renală, vezi pct. 4.2. Insuficiența renală și pct. 4.4. Insuficiența renală.

### *Greutate*

Pentru pacienții cu greutate corporală foarte mică sau foarte mare, doza de 50 UI anti-Xa pe kg de greutate corporală administrată o dată pe zi poate fi considerată ca o alternativă la doza fixă. Pentru pacienții chirurgicali prima doză se administrează subcutanat cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale. Administrarea trebuie continuată o dată pe zi atât timp cât pacientul este considerat ca având risc de TEV.

### Mod de administrare

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual înainte de administrare. Nu utilizați dacă se observă că lichidul este turbure sau cu precipitate. Lichidul poate deveni gălbui în timpul depozitării dar este încă utilizabil.

Administrarea se face prin injecție subcutanată atunci când se administrează pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice la adulți. Aceasta se poate face în pielea de pe abdomen, de pe fața supero-laterală a coapsei, partea inferioară a spatelui, partea superioară a piciorului sau brațului. Nu injectați în zona din imediata vecinătate a ombilicului, lângă cicatrici sau răni.

Pentru injectarea abdominală, pacientul trebuie să stea culcat pe spate, alternând injecțiile pe partea stângă și pe cea dreaptă. Bula de aer din seringă nu trebuie eliminată. În timpul injectării, pielea trebuie ținută sub forma unui pliu.

Pentru hemodializă, doza de innohep trebuie administrată în linia arterială a dializorului sau intravenos. Dializorul poate fi amorsat prin spălare cu 500-1000 ml de clorură de sodiu izotonă (9 mg/ml) care conține 5000 UI anti-Xa innohep pe litru.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la tinzaparină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trombocitopenie mediată imun (tip II) indusă de heparină, în timpul tratamentului sau în antecedente vezi pct. 4.4.;

Hemoragii acute severe sau afecțiuni care predispun la hemoragii severe, definite ca hemoragii care îndeplinesc oricare unul dintre următoarele trei criterii:

- a) apar într-o zonă critică sau organ critic (de exemplu intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular sau pericardial, intrauterin sau intramuscular cu sindrom de compartimentare),
- b) determină scăderea valorii hemoglobinei cu 20 g/L (1,24 mmol/L) sau mai mult,
- c) determină transfuzia a două sau mai multe unități de sânge total sau masă eritrocitară.

Endocardită septică.

Flacoanele multidoză de innohep 10000 UI anti-Xa /ml soluție injectabilă conțin conservantul alcool benzilic 10 mg/ml. Această formulare nu trebuie administrată la prematuri și nou-născuți datorită riscului de sindrom Gasping.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Anestezia neuraxială

Se recomandă prudență când se efectuează anestezie neuraxială sau puncție lombară la pacienții care primesc doze profilactice de innohep, datorită riscului de hematoame spinale care pot duce la paralizie prelungită sau permanentă. Un interval de minimum 12 ore trebuie lăsat între ultima doză profilactică și inserarea acului sau a cateterului. Pentru tehnicile continue, o întârziere similară trebuie asigurată înainte de îndepărtarea cateterului. Mai mult, innohep nu trebuie să fie administrat până cel puțin 4-6 ore după administrarea

anesteziei spinale sau după îndepărtarea cateterului. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru semnele și simptomele de leziune neurologică.

### Hemoragie

Se recomandă prudență când innohep este administrat pacienților cu risc de hemoragie. Pentru pacienții cu risc de hemoragii majore vezi pct. 4.3. Asocierea cu medicamente care afectează funcția plachetară sau sistemul de coagulare trebuie evitată sau monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.5).

### Injecțiile intramusculare

innohep nu trebuie administrat prin injecție intramusculară datorită riscului de hematom. Datorită riscului de hematom, în timpul tratamentului cu innohep trebuie evitat tratamentul intramuscular cu alte medicamente.

### Trombocitopenia indusă de heparină

Datorită riscului de trombocitopenie mediată imun indusă de heparină (tip II), se recomandă numărătoarea trombocitelor înaintea începerii tratamentului cu tinzaparină și periodic după aceea. Administrarea innohep trebuie întreruptă la pacienții care dezvoltă trombocitopenie mediată imun indusă de heparină (tip II) (vezi pct. 4.3 și 4.8). Numărul de trombocite se va normaliza în mod obișnuit între 2 și 4 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

### Hiperpotasemia

Medicamentele heparinice pot determina supresia secreției renale de aldosteron, având drept rezultat hiperpotasemia. Factorii de risc includ diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, acidoza metabolică preexistentă, valoarea crescută a potasiului seric înainte de tratament, terapia concomitentă cu medicamente care cresc valorile serice ale potasiului și utilizarea innohep pe termen lung. La pacienții cu risc, concentrația potasiului trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului cu innohep și monitorizată periodic ulterior. Hiperpotasemia determinată de heparină este, de obicei, reversibilă după oprirea tratamentului, totuși, dacă tratamentul cu innohep este considerat neapărat necesar, se pot lua în considerare și alte măsuri (scăderea aportului de potasiu, întreruperea administrării altor medicamente care afectează balanța potasiului).

### Proteze valvulare

La momentul actual nu există studii adecvate care să evalueze eficacitatea și siguranța utilizării innohep în prevenirea trombozelor valvulare la pacienții cu proteze valvulare. De aceea nu este recomandată utilizarea innohep în acest scop.

### Insuficiența renală

Nu este recomandată administrarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min pentru că nu au fost stabilite dozele pentru acești pacienți. Dovezile disponibile nu au arătat acumularea la pacienții cu valoarea clearance-ului creatininei sub 20 ml/min. Dacă este necesar la acești pacienți, tratamentul cu innohep poate fi administrat cu precauție, cu monitorizarea activității anti-factor Xa, dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2.). Deși monitorizarea anti-Xa reprezintă un predictor slab al riscului de hemoragie, este cea mai adecvată metodă de a măsura efectul farmacodinamic al innohep.

### Vârstnici

Vârstnicii sunt mult mai susceptibili să aibă funcția renală scăzută (vezi pct. 4.4. Insuficiența renală); de aceea este necesară prudență când se prescrie innohep pacienților vârstnici.

### Interschimbabilitate

Heparinele cu greutate moleculară mică nu trebuie utilizate în mod interschimbabil din cauza diferențelor de farmacocinetica și de activitate biologică. Trecerea la o heparină cu greutate moleculară mică alternativă, în special în timpul administrării prelungite, trebuie efectuată cu prudență și trebuie respectate instrucțiunile de dozare specifice pentru fiecare medicament.

### Atenționări privind excipienții:

Flacoanele multidoză de innohep conțin 10 mg/ml alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice și anafilactoidale la sugari și copii sub 3 ani. Volumele mari trebuie utilizate cu precauție și numai dacă este necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

innohep 10000 UI anti-Xa/ml soluție injectabilă conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu pe ml, adică practic “nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Efectul anticoagulant al innohep poate fi crescut de alte medicamente care influențează hemostaza, cum sunt cele care inhibă funcția plachetară (acidul acetic salicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene), trombolitice, antagoniștii de vitamina K, proteina C activată, inhibitori de factor anti Xa și anti IIa. Astfel de combinații trebuie evitate sau monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Tratamentul anticoagulant al femeilor gravide necesită implicarea medicului specialist.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 2200 de rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale tinzaparinei. Tinzaparina nu traversează placenta. innohep poate fi administrat pe parcursul tuturor trimestrelor de sarcină dacă este necesar din punct de vedere clinic.

##### *Anestezia epidurală*

Datorită riscului de hematom spinal, dozele terapeutice de innohep (175 UI/kg) sunt contraindicate la pacientele care primesc anestezie neuraxială. Prin urmare, anestezia epidurală la gravide trebuie întotdeauna amânată cel puțin 24 de ore după administrarea ultimei doze terapeutice de innohep. Dozele profilactice pot fi utilizate atâta timp cât se asigură un interval minim de 12 ore între ultima administrare de innohep și inserarea acului sau a cateterului (vezi pct. 4.4).

##### *Femeile gravide cu valve cardiace protetice*

Au fost raportate eșecuri terapeutice la femeile gravide cu valve cardiace protetice la administrarea de tinzaparină în doze terapeutice anticoagulante, sau a altor heparine cu greutate moleculară mică. Nu este recomandată utilizarea tinzaparinei la această populație.

##### *Excipienți*

innohep flacoane conține alcool benzilic. Deoarece acesta poate să traverseze placenta și poate să determine acumulare și toxicitate (acidoză metabolică), trebuie folosite în timpul sarcinii formulările de innohep fără alcool benzilic (seringile).

##### Alăptarea

Datele la animale arată că excreția innohep în laptele matern este minimă.

Nu se cunoaște dacă tinzaparina se excretă în laptele uman. Deși absorbția orală a heparinelor cu greutate moleculară mică este improbabilă, nu se poate exclude un risc la nou-născuți/sugari. La pacienții cu risc, incidența tromboembolismului venos este în special ridicată în timpul primelor 6 săptămâni după naștere. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu innohep având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### *Excipienți*

innohep flacoane conține alcool benzilic. Din cauza unui risc de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică), formulările de innohep fără alcool benzilic (seringile) trebuie folosite în timpul alăptării.

##### Fertilitate

Nu sunt disponibile studii clinice cu innohep referitoare la fertilitate.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

innohep nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt evenimentele hemoragice, anemia secundară hemoragiilor și reacțiile la locul de injectare.

Hemoragiile pot fi prezente în orice organ și au diferite grade de severitate. Complicațiile pot să apară mai ales când sunt administrate doze mari. Deși sângerările majore sunt neobișnuite, au fost raportate în câteva cazuri decesul sau dizabilitatea permanentă.

Trombocitopenia mediată imun indusă de heparină (tip II) în mare măsură se manifestă între zilele 5 și 14 de la administrarea primei doze. Mai mult, a fost descrisă o formă cu debut rapid la pacienții expuși anterior la heparină. Trombocitopenia mediată imun indusă de heparină (tip II) se poate asocia cu tromboză arterială și venoasă. Administrarea innohep trebuie întreruptă în toate cazurile de trombocitopenie mediată imun indusă de heparină (vezi pct. 4.4).

În cazuri rare innohep poate determina hiperpotasemie datorită hipoaldosteronismului. Pacienții cu risc sunt cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Reacții alergice grave pot să apară uneori. Acestea includ cazuri rare de necroză cutanată, erupție cutanată toxică (de exemplu sindrom Stevens-Johnson), angioedem și anafilaxie. Tratamentul trebuie întrerupt imediat la cea mai mică suspiciune a unor astfel de reacții severe.

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe analiza datelor cumulate din studiile clinice și raportările spontane.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA System Organ Class iar reacțiile adverse individuale sunt prezentate începând cu reacția raportată cel mai frecvent. În cadrul fiecărei grupări în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	≥1/10
Frecvente	≥1/100 și <1/10
Mai puțin frecvente	≥1/1000 și <1/100
Rare	≥1/10000 și <1/1000
Foarte rare	<1/10000

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente ≥1/100 și <1/10	Anemie (inclusiv scăderea hemoglobinei)
Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Trombocitopenie (tip I) (inclusiv scăderea numărului de trombocite)
Rare ≥1/10000 și <1/1000	Trombocitopenie indusă de heparină (tip II) trombocitoză
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Hipersensibilitate
Rare ≥1/10000 și <1/1000	Reacție anafilactică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Rare ≥1/10000 și <1/1000	Hiperpotasemie
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente ≥1/100 și <1/10	Hemoragii Hematom
Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Echimoze și purpură
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Creșterea enzimelor hepatice (inclusiv creșterea transaminazelor, ALT, AST și GGT)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Dermatită (inclusiv dermatită alergică și buloasă) Erupecie tranzitorie cutanată Prurit
Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Erupecie cutanată toxică (inclusiv sindrom Stevens-Johnson) Necroză cutanată Angioedem Urticarie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Osteoporoză (în legătură cu tratamentul pe termen lung)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	
Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Priapism
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Reacții la locul de injectare (inclusiv hematom la locul de administrare, hemoragie, durere, prurit, noduli, eritem și extravazare)

#### Copii și adolescenți

Date limitate provenite dintr-un studiu clinic și postmarketing arată că modelul reacțiilor adverse la copii și adolescenți este comparabil cu al adulților.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Hemoragia este complicația principală a supradozajului. Datorită perioadei de înjumătățire relativ scurte a innohep (vezi capitolul 5.2) hemoragiile minore pot fi tratate conservator după întreruperea tratamentului. Hemoragiile grave pot necesita administrarea antidotului sulfat de protamină. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB10

Tinzaparina sodică este o heparină cu greutate moleculară mică de 6500 Daltoni (5500-7500 Daltoni), de origine porcină, cu un raport anti-Xa/anti-IIa între 1,5 și 2,5. Tinzaparina sodică este produsă prin depolimerizarea enzimatică a heparinei nefracționate convenționale. Ca și heparina convențională,

tinzaparina sodică acționează ca anticoagulant prin potențarea inhibării de către antitrombina III a factorilor de coagulare activați, în primul rând a factorului Xa.

Activitatea biologică a tinzaparinei sodice este standardizată în raport cu primul "standard internațional pentru heparinele cu greutate moleculară mică" și exprimată în unități internaționale anti-Xa (UI). Activitatea anti-Xa a tinzaparinei sodice nu este mai mică de 70 și mai mare de 120 UI /mg. Valoarea caracteristică a masei moleculare medii a tinzaparinei sodice este de aproximativ 6500. Procentul masic al lanțurilor mai mici de 2000 nu este mai mare de 10,0%. Procentul masic de lanțuri între 2000 și 8000 variază între 60,0% și 72,0% (tipic 66%). Procentul masic de lanțuri mai mari 8000 variază între 22,0% și 36,0%.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea innohep este de aproximativ 90% după injectarea subcutanată. Timpul de înjumătățire prin absorbție este de 200 minute. Activitatea antifactor Xa este maximă după 4-6 ore de la administrarea subcutanată. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 80 minute. Tinzaparina sodică se elimină în principal pe cale renală sub formă neschimbată.

Principalul avantaj al utilizării innohep în comparație cu heparina convențională se referă la profilul farmacocinetic. Biodisponibilitatea este superioară. Timpul de înjumătățire este mai lung, ceea ce permite administrarea într-o singură injecție subcutanată pe zi.

Proprietățile farmacocinetice ale innohep au fost studiate în timpul sarcinii. Datele rezultate din monitorizarea farmacocinetică secvențială a 55 sarcini sugerează că proprietățile farmacocinetice nu diferă față de statutul de non-sarcină. A fost observată doar o scădere minimă, ne semnificativă statistic, a nivelului anti-Xa în stadiile avansate de gestație.

### *Copii și adolescenți*

Datele preliminare privind utilizarea tinzaparinei sugerează că la copiii mai mici, inclusiv la nou-născuți și sugari, tinzaparina se elimină mai repede și, de aceea, pot necesita doze mai mari decât copiii mai mari. Totuși, nu sunt date suficiente pentru a permite o recomandare de doză, vezi punctul 4.2.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În general, heparinele nu sunt toxice, ceea ce este valabil și pentru innohep. Cea mai importantă reacție adversă observată în studiul toxicității acute, subacute și cronice, cât și referitor la funcția de reproducere și la riscul mutagen a fost hemoragia determinată de dozele foarte mari.

După administrare intramusculară a heparinelor cu masă moleculară mică la animale a fost observată apariția hematomelor necrotizante. Într-un studiu cu durată de 12 luni, la șobolan, a fost observată apariția osteoporozei. Studiile cu heparina cu masă moleculară mică în doze până la 25 mg/kg, la șobolan și iepure, nu au evidențiat un potențial teratogen. Fetusii expuși prenatal la doze de 10 mg/kg au avut o greutate corporală mică.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat  
Alcool benzilic  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

innohep se administrează în injecții subcutanate (cu excepția dializei) și nu trebuie amestecat cu altă soluție injectabilă.

innohep este compatibil cu soluția izotonică de clorură de sodiu (0,9%) sau soluția izotonică de glucoză 5%. Nu se va administra împreună cu altă soluție perfuzabilă.



### **6.3 Perioada de valabilitate**

După ambalarea pentru comercializare - 2 ani

După prima deschidere a flaconului - maxim 28 zile la 30°C

S-a demonstrat stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării pentru o perioadă de 28 de zile la 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, medicamentul poate fi păstrat maxim 28 de zile la 30°C.

Păstrarea în timpul utilizării în alte condiții de temperatură și de timp este responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a 2 ml (20000 UI anti Xa) soluție injectabilă, cu dop de cauciuc de culoare cenușie deschis, armătură de etanșare din Al lăcuit în auriu și capsă de siguranță din PP de culoare portocalie

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

LEO Pharma A/S,

Industriparken 55, DK – 2750 Ballerup

Danemarca

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5234/2012/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației-Decembrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.