

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

- **Indikation: behandling av blodproppar**

Blodproppar i de stora venerna i benen (djupa ventromboser dvs. DVT) är ett vanligt medicinskt problem. De förekommer i synnerhet hos äldre personer, och 1 % av över 75-åriga drabbas årligen av DVT. Mer än sju av tio DVT-fall förekommer hos personer över 60 år.

Proppar uppträder ganska ofta i lungornas blodkärl (lungemboli dvs. LE) och är nästan alltid orsakade av blodproppar som bildas i de stora venerna i benen. Blodproppar kan lossna och röra sig längs blodkärl i kroppen till lungorna där proppen slutligen blockerar blodkärlet och orsakar därmed allvarliga skador och kan leda till död.

Cancer är en betydande riskfaktor, och blodproppar ofta mer allvarliga hos cancerpatienter än hos andra patienter och kräver därför förlängd behandling. Andra riskfaktorer är operation, dålig mobilitet, skada, övervikt och vissa läkemedel.

- **Indikation: förebyggande av blodproppar i samband med operation**

Blodproppar i vener i benen (djupa ventromboser dvs. DVT) är ett vanligt medicinskt problem. En operation är en välkänd riskfaktor för utveckling av blodproppar. Några av de DVT:er som bildats efter en operation kan lossna och röra sig längs blodkärl till lungornas blodkärl och orsaka lungemboli (LE), vilket kan orsaka även dödsfall. Vissa typer av operationer förbinds med en större risk för DVT/LE; t.ex. höft- och knäledsplastiker förbinds med en relativt stor DVT-frekvens. Även i samband med operationer av cancerpatienter har DVT observerats oftare än normalt. Övervikt, ålder, dålig mobilitet, infektioner och förlängd återhämtning efter en sjukdom ökar risken för DVT efter en operation.

- **Indikation: förebyggande av blodproppar hos icke-kirurgiska vuxna patienter**

Patienter som inte har genomgått en operation men som har andra sjukdomar löper också risk för blodproppar. Sådana sjukdomar är till exempel hjärtsvikt, akuta infektioner, cancer, neurologiska tillstånd och reumatiska sjukdomar.

Blodproppar som eventuellt förekommer i samband med sådana sjukdomar kan vara lika farliga som blodproppar som bildas efter en operation.

- **Indikation: förebyggande av blodkoagulation i samband med hemodialys**

Patienter med avancerad njursjukdom behandlas ofta med hemodialysbehandling där de är anslutna till en konstgjord dialysmaskin. Maskinen avlägsnar slaggprodukter från blodet, vilket är vanligtvis njurarnas uppgift. I denna behandling transporteras blodet från kroppen

längs en slang till en maskin där blodet passerar ett filter och återvänder till kroppen längs en annan slang. Kontakten mellan blodet och dessa konstgjorda ytor ökar risken för blodproppsbildning i slangarna, vilket kan resultera i att dialysbehandlingen misslyckas. innohep[®] används i samband med hemodialys för att förhindra bildningen av sådana blodproppar.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

- **Inledande behandling av blodproppar**

Två prövningar omfattade 1 050 patienter som hade en blodpropp antingen i benet eller i lungorna och som fick innohep[®] eller heparin. Syftet var att jämföra antalet patienter i grupper som utvecklade en annan blodpropp, en betydande blödning eller som dog efter 3 månader. Det påvisades att behandlingarna var lika effektiva och säkra.

- **Förlängd behandling av blodproppar**

En prövning omfattade 900 patienter som hade cancer och en blodpropp antingen i benet eller i lungorna och som behandlades långvarigt med innohep[®] eller warfarin. Syftet var att jämföra antalet patienter i grupper som utvecklade en annan blodpropp. innohep[®] förebyggde nya blodproppar effektivare än warfarin.

- **Förebyggande av blodproppar i samband med operationer**

En prövning omfattade 1 271 patienter som genomgick en allmänkirurgisk operation och som behandlades med innohep[®] eller heparin i 6–10 dagar efter operationen. Prövningens syfte var att jämföra antalet patienter i grupper som utvecklade en blodpropp. Dosen på 3 500 enheter av innohep[®] var lika effektiv som heparin och dosen på 2 500 enheter innohep[®] var mindre effektiv.

Tre prövningar omfattade 2 345 patienter som genomgick en knä- eller höftledsplastik. I prövningarna jämfördes innohep[®] med ett placebo eller en annan antikoagulant. Det påvisades att innohep[®] minskade risken för blodproppar oftare än placebot.

innohep[®] minskade bildning av blodproppar oftare än warfarin och förebyggde dem lika ofta som enoxaparin.

- **Förebyggande av blodproppar hos icke-kirurgiska vuxna patienter**

Fem prövningar omfattade 350 icke-kirurgiska patienter och visade att innohep[®] var effektiv vid förebyggande av blodproppar. Prövningarna omfattade patienter som var immobiliserade på grund av en ryggmärgsskada, äldre patienter med nedsatt njurfunktion och patienter som hade ett gipsförband.

- **Förebyggande av blodkoagulering i samband med hemodialys**

Tre prövningar omfattade 219 patienter som hade genomgått flera dialyser visade att innohep[®] förebyggde blodkoaguleringen i samband med hemodialys.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

innohep[®] har använts i över 25 år av cirka en miljard patienter i fler än 50 länder. Över 6 månaders användning av innohep[®] har inte undersökts. Det finns begränsad mängd data från användning av innohep[®] till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, barn, ammande kvinnor samt effekten av läkemedlet på graviditet.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Allvarliga allergiska reaktioner	1 patient av 100 kan vara överkänslig. Livshotande allergiska reaktioner (anafylaxier) kan uppträda hos upp till 1 patient av 1 000. Möjliga symtom innefattar till exempel akut utslag, kliande eller knottrigt utslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga, svalg eller en annan kroppsdel, andnöd, väsande andning eller andningssvårigheter.	Det beskrivs i läkemedlets bipacksedel att om patienten har tecken eller symtom på allergi och det misstänks att innohep [®] orsakar dem, ska patienten omedelbart söka läkare. Akut medicinsk vård kan vara nödvändig. Därtill ska användningen av innohep [®] undvikas ifall överkänslighet förekommer mot den aktiva substansen eller hjälpämnen.
Blödning (hemorragi)	Blödningar – av olika slag och allvarlighetsgrad – är en känd biverkning av innohep [®] . Allvarlig blödning förekommer hos upp till 1 patient av 100. Möjliga symtom är till exempel röd eller brun urin, svarta tjärliknande avföringar, ovanliga blåmärken (mycket smärtsamma, stora eller mörka blåmärken), näsblödning eller blödning från munnen eller från vilket sår som helst, om blödningen inte upphör.	Patienter som har en ökad risk för blödning ska inte använda innohep [®] . Det beskrivs i läkemedlets bipacksedel att om patienten har tecken på allvarlig blödning, ska patienten omedelbart söka läkare.
Minskning av antalet blodplättar	Heparininducerad trombocytopeni dvs. brist på blodplättar (HIT) är sällsynt	Det rekommenderas att de rutinmässiga blodproverna tas före och efter

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
(trombocytopeni och heparininducerad trombocytopeni)	och kan förekomma hos upp till 1 patient av 1 000. Det vanligaste symtomet är minskning av antalet blodplättar. Blodplättarna är cellfragment som bidrar till blodproppsbildningen. Heparininducerad brist på blodplättar kan resultera i blödning eller blodproppsbildning.	behandlingen så att effekten av innohep [®] kan kontrolleras. Räkning av blodplättarna hör till dessa blodprov. Det rekommenderas att antalet blodplättar kontrolleras hos cancerpatienter vilkas cancerrelaterade blodpropp behandlas långvarigt, med hänsyn till att cancer och dess behandlingar, såsom kemoterapi, kan också minska antalet blodplättar. Därtill rekommenderas det att behandlingen med innohep [®] avbryts hos patienter, vilkas antal blodplättar sjunker, och att innohep [®] inte används till patienter som har eller har tidigare haft ett minskat antal blodplättar på grund av innohepbehandling [®] .
Minskning av bentäthet i samband med långtidsvård, inklusive benbrott (osteoporos i samband med långvarig behandling, inklusive benbrott)	Minskning av bentäthet (osteoporos) är sällsynt och kan förekomma hos upp till 1 patient av 1 000. Det kan förekomma om innohep [®] används under en lång tid. Ben kan försvagas och bryta lättare. Det är anmärkningsvärt att inga osteoporosfall förekom i en omfattande prövning på människor som undersökte 450 patienter som fick innohep [®] under högst 6 månader.	Det rekommenderas att patienter som får långvarig behandling med innohep [®] kontrolleras noga. Detta omfattar även kontrollering av möjliga biverkningar.
Förhöjda nivåer av kalium i blodet	Förhöjda nivåer av kalium i blodet är sällsynt och kan	Kaliumnivåer i blodet kontrolleras regelbundet

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
(hyperkalemi)	förekomma hos upp till 1 patient av 1 000. Symtom är bland annat allmän obehagskänsla och onormal hjärtrytm – en rytm som varierar mellan ofta omärkliga överhoppade eller snabba hjärtslag och mycket tydliga förändringar som förbinds med yrsel eller andningssvårigheter och muskelsvaghet.	med blodprov både före och efter behandlingen om patienten hör till riskgruppen för onormala kaliumnivåer.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive varför det anses vara en eventuell risk)
Inga	Ej relevant

Återstående information	Vad är känt
Användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion	Det finns endast begränsad mängd data om hur innohep [®] fungerar hos patienter som har svårt nedsatt njurfunktion. Clearance av kreatinin hos dessa patienter har bestämts vara mindre än 20 ml/min. innohep [®] ska användas med försiktighet till patienter som har svårt nedsatt njurfunktion.
Användning hos barn	Det finns bara begränsad mängd data om hur innohep [®] fungerar hos barn under 18 år. innohep [®] får inte användas till barn.

Återstående information	Vad är känt
Användning under amning	<p>Det är okänt om tinzaparin (den aktiva substansen i innohep[®]) utsöndras i bröstmjolk, och därför finns det en risk för att substansen överförs till det ammade barnet om modern behandlas med innohep[®].</p> <p>Modern löper en särskilt stor risk för blodproppar under de första sex veckorna efter förlossningen.</p> <p>Ett beslut måste fattas tillsammans med hälso- och sjukvårdspersonal om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med innohep[®] efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med innohepbehandling[®] för kvinnan.</p>
Effekt på fertilitet	<p>Det är okänt om innohep[®] påverkar människans fertilitet. Djurstudierna tyder på att läkemedlet inte har skadliga effekter på fortplantning.</p>
Säkerhet efter 6 månaders användning	<p>I prövningar på människor har testats säkerheten och effekten av innohep[®] under användning på högst 6 månader. Det finns begränsad mängd säkerhetsdata om användning som överskrider 6 månader, och över 6 månaders behandling med innohep[®] har inte undersökts.</p>

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Tabell 1 Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1	18.9.2013	<p><i>Viktiga kända risker</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allvarliga allergiska reaktioner 2. Hemorragi 3. Trombocytopeni och heparininducerad trombocytopeni 4. Osteoporos i samband med långvarig behandling, inklusive benbrott 5. Hyperkalemi <p><i>Viktiga eventuella risker</i> Inga</p> <p><i>Återstående information</i> Inga</p>	Den första versionen som skickats för myndighetsbedömning
2	18.6.2014	<p><i>Viktiga kända risker</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allvarliga allergiska reaktioner 2. Hemorragi 3. Trombocytopeni och heparininducerad trombocytopeni 4. Osteoporos i samband med långvarig behandling, inklusive benbrott 5. Hyperkalemi <p><i>Viktiga eventuella risker</i> Inga</p> <p><i>Återstående information</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Användning vid nedsatt njurfunktion (clearance av kreatinin < 20 ml/min) 2. Användning hos barn 3. Användning under amning 4. Effekt på fertilitet 	Den första godkända versionen

4 Den återstående informationen har lagts till enligt bedömningen av den danska läkemedelsmyndigheten DHMA (referensmedlemsstat i förfarande för ömsesidigt erkännande).

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärking
3	15.6.2015	<p>”Säkerhet efter 6 månaders användning” har lagts till som återstående information.</p> <p>Säkerhetsdata som har föreslagits till denna version är:</p> <p><i>Viktiga kända risker</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allvarliga allergiska reaktioner 2. Hemorragi 3. Trombocytopeni och heparininducerad trombocytopeni 4. Osteoporos i samband med långvarig behandling, inklusive benbrott 5. Hyperkalemi <p><i>Viktiga eventuella risker</i></p> <p>Inga</p> <p><i>Återstående information</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Användning hos patienter med clearance av kreatinin < 20 ml/min 2. Användning hos barn 3. Användning under amning 4. Effekt på fertilitet 5. Säkerhet efter 6 månaders användning 	<p>En ny version som skickats för myndighetsbedömning.</p> <p>Ny, återstående information har lagts till enligt bedömningen av Storbritanniens läkemedelsmyndighet MHRA.</p> <p>En redaktionell ändring i återstående information som gäller användningen hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion.</p>

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
4	16.6.2016	<p><i>Viktiga kända risker</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allvarliga allergiska reaktioner 2. Hemorragi 3. Trombocytopeni och heparininducerad trombocytopeni 4. Osteoporos i samband med långvarig behandling, inklusive benbrott 5. Hyperkalemi <p><i>Viktiga eventuella risker</i> Inga</p> <p><i>Återstående information</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Användning hos patienter med clearance av kreatinin < 20 ml/min 2. Användning hos barn 3. Användning under amning 4. Effekt på fertilitet 5. Säkerhet efter 6 månaders användning 	Versionen godkänt enligt bedömningen av den danska läkemedelsmyndigheten DHMA (referensmedlemsstat i förfarande för ömsesidigt erkännande).
5	27.2.2017	<p><i>Viktiga kända risker</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Allvarliga allergiska reaktioner 2. Hemorragi 3. Trombocytopeni och heparininducerad trombocytopeni 4. Osteoporos i samband med långvarig behandling, inklusive benbrott 5. Hyperkalemi <p><i>Viktiga eventuella risker</i> Inga</p> <p><i>Återstående information</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Användning hos patienter med clearance av kreatinin < 20 ml/min 	Inga ändringar i de viktiga kända eller eventuella risker eller i de återstående informationerna jämfört med version 4.

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärking
		2. Användning hos barn 3. Användning under amning 4. Effekt på fertilitet 5. Säkerhet efter 6 månaders användning	