

**APROVADO
EM ONCOLOGIA**

innohep[®]
finzaparina de sódio

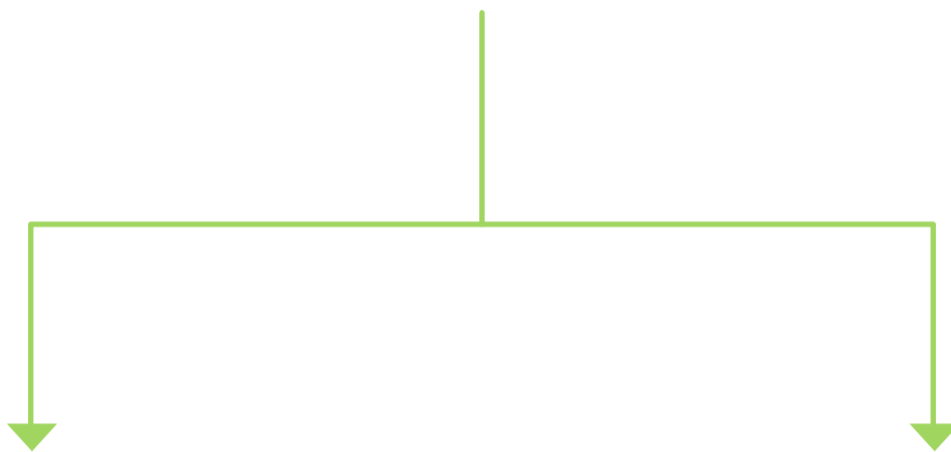
HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR
Dependência da Eliminação Renal

LEO[®]

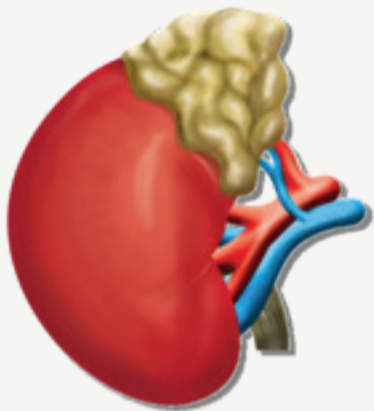


Eliminação das HBPM

A eliminação das heparinas no organismo é feita através de duas vias:¹

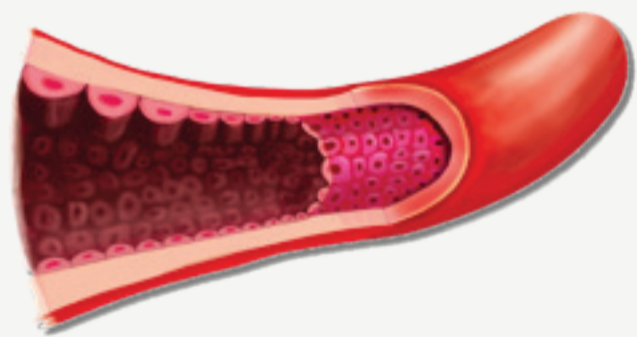


Plasma



Eliminação renal

Ligação a recetores endoteliais e ingestão macrófagos



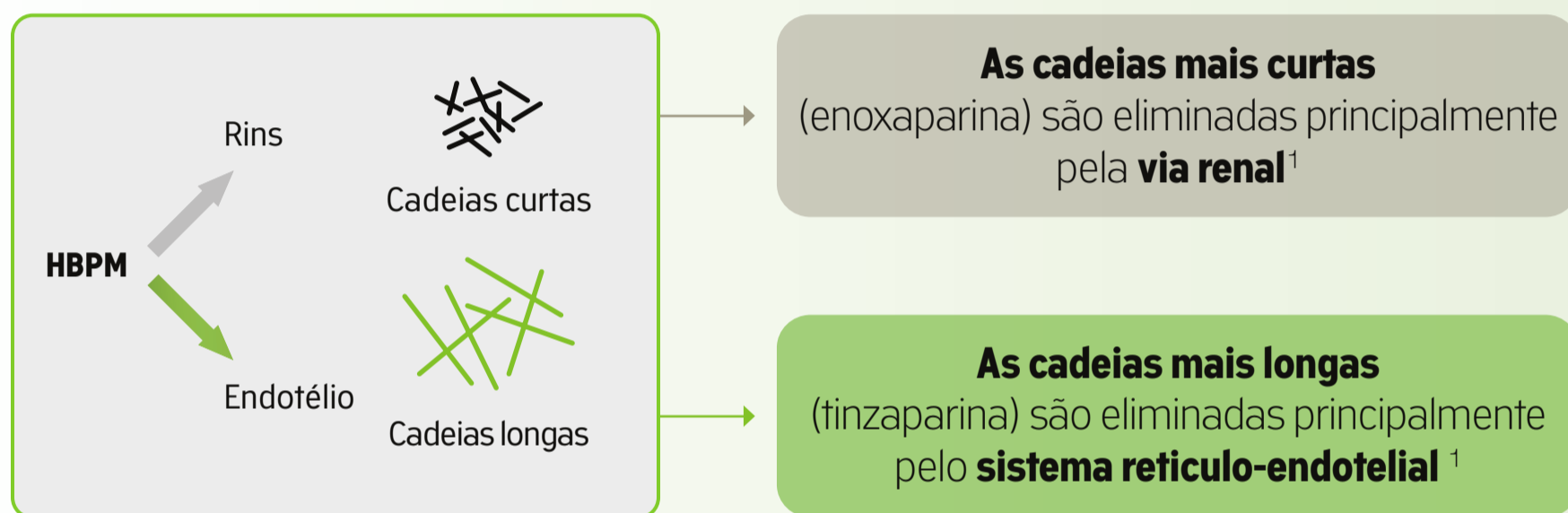
Eliminação através do sistema reticulo-endotelial

Referências

1. Johance and Balchen Experimental Hematology & Oncology 2013, 2:21

Menor Dependência da Clearance Renal

A clearance das heparinas é influenciada pelo comprimento da cadeia:¹



As HBPMs que são menos dependentes da clearance renal **podem ser preferíveis em doentes com elevada prevalência de insuficiência renal**, tais como os idosos e os doentes com cancro.¹

Referências

1. Mahe et al., Thromb Haemost 2007; 97: 581-586.

Distribuição de Pesos Moleculares das HBPM

	Peso molecular (Da)	Intervalo de peso molecular médio (Da)
Tinzaparina	6.500	5.500-7.500
Dalteparina	6.000	5.600-6.400
Enoxaparina	4.500	3.800-5.000
Nadroparina	4.300	3.600-5.000
Para comparação: HNF	15.000	5.000-30.000

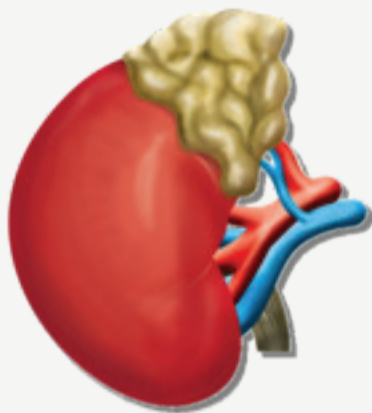
Referências

Adaptado de Fareed J, Hoppensteadt D, Jeske W, Clarizio R, Walenga JM. Low molecular weight heparins: a developmental perspective. Exp Opin Invest Drugs 1997; 6: 705-33

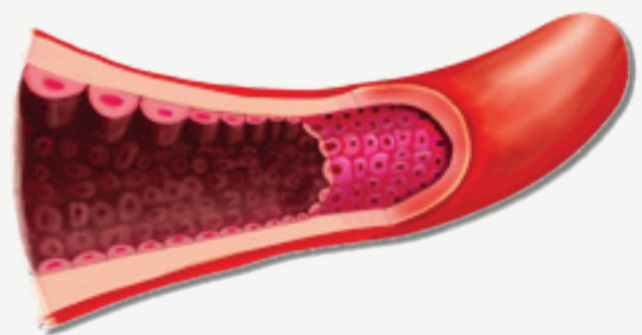
Menor Dependência da Clearance Renal

A Clearance da **TINZAPARINA** é menos dependente da função renal, por isso **não apresenta significativa acumulação** quando há diminuição da função renal (ClCr >20 ml/min).^{1,2}

TINZAPARINA



Clearance através do rim



Clearance através do sistema reticulo-endotelial

Referências

1. Pineo GF & Hull RD. Tinzaparin in the treatment of venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003;4:2355-2362
2. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Aug;71(8):921-9

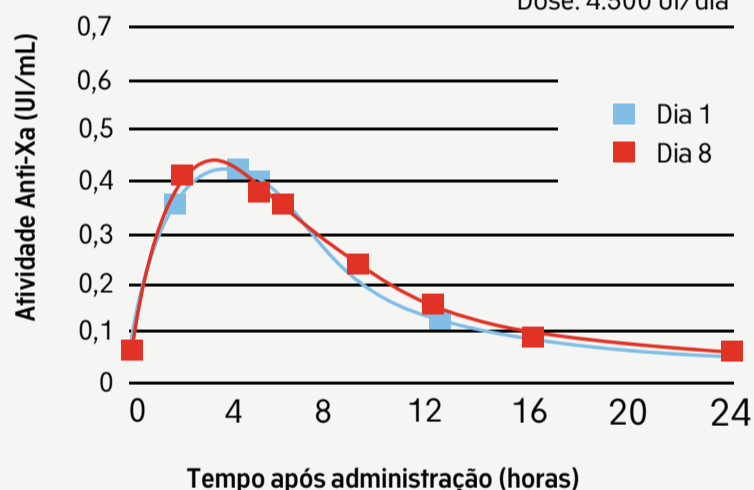
Um estudo farmacocinético comparativo entre a tinzaparina e a enoxaparina durante 8 dias de profilaxia em doentes idosos insuficientes renais (ClCr 20-50 ml/min) demonstrou que:

Não foi detetada acumulação com **innohep**[®], enquanto que uma acumulação estatisticamente significativa foi observada com a enoxaparina ¹

innohep[®]

Atividade Anti-Xa ao dia 1 e 8

Dose: 4.500 UI/dia

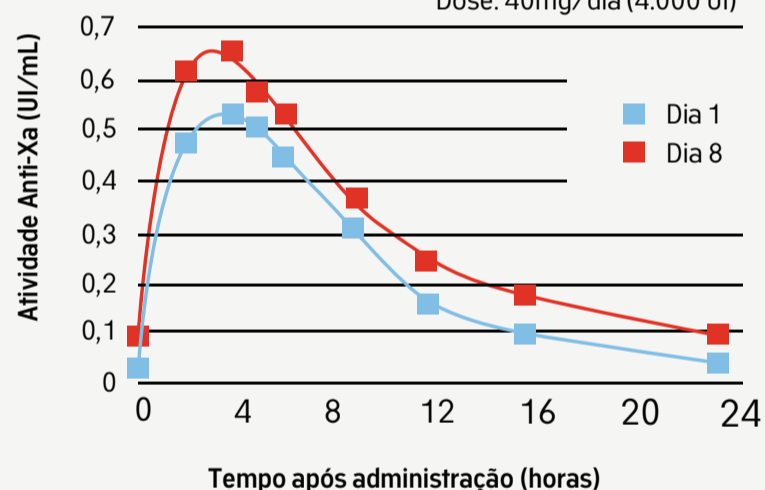


Fator de acumulação (Cmax D8/Cmax D1): 1,05 $p=NS$
Rácio AUC (D8/D1): 1,12 $p=NS$

enoxaparina

Atividade Anti-Xa ao dia 1 e 8

Dose: 40mg/dia (4.000 UI)



Fator de acumulação (Cmax D8/Cmax D1): 1,22 $p<0,001$
Rácio AUC (D8/D1): 1,26 $p<0,001$

Adaptado de Mahé *et al* ¹

Referências

1. Mahe et al., Thromb Haemost 2007; 97: 581-586

Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance?¹

Kristian B Johance and Torben Balchen



Principais conclusões

- O equilíbrio entre a clearance renal e não renal depende do Peso Molecular: quanto maior o PM, mais o equilíbrio é deslocado para a clearance não renal.
- A significativa eliminação não-renal da tinzaparina faz com que seja menos provável a sua acumulação em indivíduos com insuficiência renal, em comparação com as HBPMs de PM mais baixo.
- As HBPMs que são menos dependentes da clearance renal podem ser preferíveis em populações de doentes com uma alta prevalência de insuficiência renal, tais como os idosos e os doentes com cancro.

Referências

1. Johance and Balchen Experimental Hematology & Oncology 2013, 2:21

Prevalence of Renal Insufficiency in Cancer Patients and Implications for Anticancer Drug Management

The Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study



Principais conclusões

- Dos 4.684 doentes avaliados em 15 centros, apenas 7,2% tinham níveis de creatinina sérica $> 110\mu\text{mol/L}$.
- Quando aplicada a fórmula de Cockcroft-Gault na avaliação dos mesmos doentes, concluiu-se que 52,9% eram insuficientes renais.
- A insuficiência renal é comum nos doentes oncológicos e muitas vezes é necessário ajustar as doses dos fármacos. A função renal deve ser avaliada em TODOS os doentes oncológicos utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault.

Referências

1. Cancer Sept. 15, 2007/Volume 110 N°6

A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency

Ferdows Atiq¹ . Patricia M.L.A. van den Bemt¹ . Frank W.G. Leebeek² . Teun van Gelder^{1,3} . Jorie Versmissen³

European Journal of
**Clinical
Pharmacology**

Principais conclusões

- As HBPM com menor peso molecular (enoxaparina, p.e.) mostram acumulação em dosagens terapêuticas e profiláticas, em doentes com ClCr inferior a 30 mL/min, sendo recomendada a redução de dose.
- A tinzaparina (HBPM com maior peso molecular médio) não mostrou acumular-se em dosagem terapêutica e profilática, não precisando, por isso, de ajuste de dosagem.

HBPM	Peso molecular médio (Da)	Acumulação em dose terapêutica (ClCr<30 ml/min)	Acumulação em dose profilática (ClCr<30 ml/min)
Enoxaparina	4.500	Sim	Sim, após 4 dias
Dalteparina	6.000	Sim, após 6 dias	Não
Tinzaparina	6.500	Não*	Não*

Tabela 1 - Acumulação dependente do peso molecular médio
Adaptado de Atiq F., *et al*¹

* ClCr>20 ml/min

Referências

1. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Aug;71(8):921-9

Em resumo

- A tinzaparina, ao contrário de outras HBPM, não é apenas eliminada pelo rim, mas é também degradada pelo sistema reticulo-endotelial.
- Estudos farmacológicos e clínicos demonstram que, no caso da tinzaparina, o risco de acumulação é bastante menor ou mesmo desprezível, em doentes com insuficiência renal com clearance de creatinina (ClCr) > 20mL/min, não sendo necessário o ajuste de dose nestes doentes.
- Com mais de 20 anos de experiência no tratamento e profilaxia do TEV, a tinzaparina apresenta um perfil de segurança bem estabelecido em populações especiais: doentes com insuficiência renal, idosos, doentes oncológicos e grávidas.

RCM

Nome do medicamento Innohep 2500 U.I. Anti-Xa/0.25 ml solução injetável. Innohep 3500 U.I. Anti-Xa/0.35 ml solução injetável Innohep 4500 U.I. Anti-Xa/0.45 ml solução injetável **Composição qualitativa e quantitativa** Cada ml de solução injetável contém 10.000 U.I. Anti-Xa de tinzaparina sódica. Excipiente com efeito conhecido: Sódio – sob a forma de acetato de sódio e hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Forma farmacêutica Solução injetável. **Indicações terapêuticas** Profilaxia de tromboflebite profunda e de complicações tromboembólicas. Prevenção da formação de coágulos na circulação extracorporal durante a hemodiálise. **Posologia e modo de administração** Profilaxia de trombose em doentes com risco moderado de trombose (cirurgia geral): No dia da intervenção, 3.500 unidades anti-Xa por via subcutânea duas horas antes da cirurgia, e subsequentemente 3.500 unidades anti-Xa uma vez por dia durante 7-10 dias. Profilaxia de trombose em doentes com risco elevado de trombose (por exemplo, substituição da anca): No dia da intervenção cirúrgica, 50 unidades anti-Xa por kg de peso corporal por via subcutânea duas horas antes da operação, e subsequentemente 50 unidades anti-Xa por kg de peso corporal por via subcutânea uma vez por dia durante 7-10 dias ou, em alternativa 4.500 UI anti-Xa por via subcutânea 12 horas antes da intervenção cirúrgica e subsequentemente 4.500 UI anti-Xa uma vez por dia. Hemodiálise: Innohep é administrado na forma de bolus no ramo arterial do dialisador (ou por via intravenosa) no início de cada sessão de diálise. A otimização da dose é estabelecida tomando em consideração por exemplo as características do doente e as condições técnicas da diálise. Dose inicial recomendada na hemodiálise: Recomenda-se um bolus de 4.500 unidades anti-Xa. Otimização da dose: Em caso de anticoagulação insuficiente (formação de coágulos na câmara de bolhas), poder-se-á aumentar o bolus em 500 unidades anti-Xa nas sessões de diálise seguintes, até que se obtenha a dose satisfatória. Em caso de perda prolongada de sangue no local da cânula poder-se-á diminuir o bolus em 500 unidades anti-Xa nas sessões de diálise seguintes, até que se obtenha uma dose satisfatória. Quando for aplicado o regime de dosagem descrito anteriormente não se deve adicionar nenhum anticoagulante ao soro fisiológico para irrigar o circuito do dialisador. População pediátrica A segurança e eficácia do innohep em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Doentes com insuficiência renal Se se suspeitar de insuficiência renal, deverá avaliar-se a função renal através da fórmula que tem por base a creatinina sérica para estimar o nível de depuração da creatinina. A evidência disponível demonstra não existir acumulação em doentes com níveis de depuração de creatinina abaixo de 20 ml/minuto. No entanto, é recomendada precaução no tratamento de doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/minuto). Para doentes com uma depuração de creatinina abaixo de 20 ml/minuto os dados disponíveis são limitados. Doentes idosos Em idosos, o innohep deve ser utilizado nas doses padrão. É recomendada precaução no tratamento de doentes idosos com insuficiência renal. Modo de administração: Pegar numa dobra de pele sem apertar, entre o polegar e o indicador duma das mãos. Segurar na dobra de pele, e com a outra mão introduzir a agulha na vertical, isto é, fazendo um ângulo reto com a pele. Introduzir a agulha devagar. Injetar a dose indicada lentamente apenas subcutaneamente no tecido adiposo da pele. Retirar a agulha após a injeção e soltar a dobra de pele. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Existência atual ou história de trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (Tipo II). Hemorragia ativa major ou predisposição para hemorragia major. Hemorragia major define-se como cumprindo qualquer um dos seguintes critérios: ocorre numa área ou órgão crítico (por exemplo: intracranial, intraespal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericardial, intrauterina ou intramuscular com síndrome compartimental), provoca uma diminuição do nível de hemoglobina de 20 g/L (1.24 mmol/L) ou mais, ou leva à transfusão de duas ou mais unidades de sangue ou eritrócitos. Endocardite séptica. **Efeitos indesejáveis** Frequentes: Anemia (incluindo diminuição de hemoglobina), hemorragia, hematoma, reação no local de injeção (incluindo hematoma no local de injeção, hemorragia, dor, prurido, nódulo, eritema e extravasamento). Pouco frequentes: Trombocitopenia (tipo I) (incluindo diminuição da contagem de plaquetas), hipersensibilidade, contusões, equimoses e púrpura, enzimas hepáticas aumentadas (incluindo aumento das transaminases, ALT, AST e GGT), dermatite (incluindo dermatite alérgica e bulhosa), erupção cutânea, prurido. Raros: Trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II), trombocitose, reação anafilática, hipercaliemia, erupção tóxica da pele (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), necrose da pele, angioedema, urticária, osteoporose (relacionada com tratamentos prolongados), priapismo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado LEO Pharma A/S.

Data da revisão do texto 07/2014. Medicamento sujeito a receita médica. Comparticipado no escalão B (69%). Para mais informações deverá contactar o representante do titular da autorização de introdução no mercado LEO Farmacêuticos, Lda. 217110760.

RCM

Nome do medicamento Innohep 20.000 UI anti-Xa/mL solução injetável, seringas pré-cheias. **Composição qualitativa e quantitativa** Tinzaparina sódica 20.000 UI anti-Xa/mL. Excipientes com efeito conhecido: Metabissulfito de sódio (1,83 mg/mL) e sódio (no total < 23 mg/dose). **Forma farmacêutica** Solução injetável, seringas pré-cheias. Seringas de 1 ml contendo um líquido incolor ou com ligeira coloração, isento de turvação e de substâncias que se depositem. **Indicações terapêuticas** Tratamento de trombooses venosas e doenças tromboembólicas, incluindo trombose venosa profunda e êmbolos pulmonares. Tratamento prolongado de tromboembolismo venoso sintomático e prevenção de recidivas em doentes com cancro ativo. Nota: O innohep não está indicado no tratamento da embolia pulmonar grave, ou seja, em doentes de alto risco com instabilidade hemodinâmica. **Posologia e modo de administração** Posologia Adultos Uma dose diária de 175 UI anti-Xa/kg de peso corporal, por via subcutânea. A anticoagulação oral deve ser iniciada no segundo dia do tratamento. Uma dose diária de 175 UI anti-Xa/kg de peso corporal durante um mínimo de seis dias e até ser estabelecido um nível adequado de anticoagulação oral. As diferentes heparinas de baixo peso molecular não são necessariamente equivalentes. Assim, deverão ser seguidas posologias e modos de administração específicos para cada uma delas. Tratamento prolongado em doentes oncológicos O tratamento deve consistir numa dose padrão de 175 UI anti-Xa/kg, administrada uma vez ao dia por via subcutânea. A duração de tratamento recomendada é de 3 a 6 meses. O tratamento anticoagulante por mais de 6 meses deve ser avaliado tendo em conta o possível benefício para o doente e a progressão da doença oncológica. População pediátrica A segurança e eficácia de innohep em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Doentes com compromisso renal Se se suspeitar de compromisso renal, deve avaliar-se a função renal usando a fórmula baseada na creatinina sérica, de forma a estimar o nível de depuração da creatinina. A evidência disponível demonstra não haver acumulação em doentes com níveis de depuração de creatinina até 20 mL/minuto. No entanto, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30mL/minuto). Estão disponíveis dados limitados em doentes com um nível estimado de depuração de creatinina abaixo de 20 mL/minuto. Doentes idosos O innohep deve ser utilizado nos idosos nas doses padrão. Recomenda-se precaução no tratamento de doentes idosos com compromisso renal. Modo de administração Os produtos parentéricos devem ser inspecionados visualmente antes de administrados. Não utilizar se observar turvação ou precipitado. O líquido pode tornar-se amarelo por armazenamento, mas permanece utilizável. O innohep 20.000 UI anti-Xa/mL, seringas pré-cheias tem uma graduação de 0,05 mL, tornando possível a escolha da dose mais adequada para o doente individual, dependendo do seu peso corporal. De forma a alcançar a posologia correta para o doente individual, o excesso de volume é retirado antes da injeção subcutânea mantendo a seringa na posição vertical. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. História clínica ou atual de trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II). Hemorragia grave ativa ou condições predisponentes a hemorragia grave. Hemorragia grave é definida como preenchendo qualquer um dos três critérios seguintes: ocorre numa área ou órgão crítico (p. ex: intracraniana, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericardial, intrauterina ou intramuscular com síndrome compartimental), causa uma diminuição do nível de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) ou mais, ou leva a uma transfusão de duas ou mais unidades de sangue ou glóbulos vermelhos. Endocardite séptica. As doses de tratamento de innohep (175 UI/kg) estão contraindicadas em doentes a quem é administrada anestesia neuraxial. Se estiver planeada uma anestesia neuraxial, innohep deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes do procedimento e não deve ser recomeçado até passarem 4-6 horas de uma anestesia espinal ou após remoção de cateter. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de lesões neurológicas. **Efeitos indesejáveis** Frequentes: Anemia (incluindo diminuição de hemoglobina), hemorragia, hematoma, reação no local de injeção (incluindo hematoma no local de injeção, hemorragia, dor, prurido, nódulo, eritema e extravasamento). Pouco frequentes: Trombocitopenia (tipo I) (incluindo diminuição da contagem de plaquetas), hipersensibilidade, contusões, equimoses e púrpura, enzimas hepáticas aumentadas (incluindo aumento das transaminases, ALT, AST e GGT), dermatite (incluindo dermatite alérgica e bulhosa), erupção cutânea, prurido. Raros: Trombocitopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II), trombocitose, reação anafilática, hipercaliemia, erupção tóxica da pele (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), necrose da pele, angioedema, urticária, osteoporose (relacionada com tratamentos prolongados), priapismo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado LEO Pharma A/S.

Data da revisão do texto 10/2014. Medicamento sujeito a receita médica. Participado no escalão B (69%). Para mais informações deverá contactar o representante do titular da autorização de introdução no mercado LEO Farmacêuticos, Lda. 217110760.

Dose diária única

Profilaxia

innohep[®] 10.000 IU/ml
finzaparina de sódio solução injetável



2.500 IU anti-Xa
0.25 ml

Profilaxia
de médio risco
(baixo peso)



3.500 IU anti-Xa
0.35 ml

Profilaxia
de médio risco



4.500 IU anti-Xa
0.45 ml

Profilaxia
de alto risco

EMBALAGENS DE 6 SERINGAS

Tratamento

innohep[®] 20.000 IU/ml
finzaparina de sódio solução injetável



10.000 IU anti-Xa
0.5 ml

> 50 kg



14.000 IU anti-Xa
0.7 ml

> 70 kg



18.000 IU anti-Xa
0.9 ml

> 90 kg

EMBALAGENS DE 6 SERINGAS

Tratamento 3 a 6 meses



LEO Farmacêuticos, Lda
Torre Colombo Ocidente Av Galileu Galilei, 2-5º Piso, Fração B · 1500-392 Lisboa · Portugal
Tel.: +351 21 711 0760 • Fax +351 21 711 0761 • www.leo-pharma.pt
Cont. nº 503932680 • Cap. Soc. € 625.991,36 • Mat. Cons. Reg. Com. Lisboa nº 7273