

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

innohep 2.500 UI anti Xa/0,25 ml solution injectable

innohep 3.500 UI anti Xa/0,35 ml solution injectable

innohep 4.500 UI anti Xa/0,45 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

innohep 2.500 UI anti Xa/0,25 ml: Tinzaparine sodique 2.500 UI anti Xa

innohep 3.500 UI anti Xa/0,35 ml: Tinzaparine sodique 3.500 UI anti Xa

innohep 4.500 UI anti Xa/0,45 ml: Tinzaparine sodique 4.500 UI anti Xa

Excipients à effet notable :

Sodium (en total <23 mg/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, en seringues préremplies

Seringue de 0,5 ml avec un liquide incolore ou de couleur paille, exempt de turbidité et de particules qui se déposent au repos.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez des patients adultes subissant une chirurgie, en particulier chirurgie orthopédique, générale ou oncologique.

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients adultes non chirurgicaux immobilisés en raison d'une affection médicale aiguë incluant: insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, infections sévères, cancer actif, ainsi que l'exacerbation des maladies rhumatismales.

Prévention de la coagulation dans les circuits extracorporels pendant l'hémodialyse et l'hémofiltration chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prophylaxie d'événements thromboemboliques chez l'adulte:

L'administration est par injection sous-cutanée.

Patients chirurgicaux à risque modéré d'événements thromboemboliques:

3.500 UI anti-Xa administrées par voie SC 2 heures avant l'intervention chirurgicale et puis une fois par jour tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Résumé des caractéristiques du produit

Patients chirurgicaux présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques, p. ex. subissant une chirurgie orthopédique ou cancéreuse:

4.500 UI anti-Xa administrées par voie SC 12 heures avant la chirurgie et puis une fois par jour tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Patients non chirurgicaux immobilisés par une affection médicale aiguë:

3.500 UI anti-Xa administrées par voie SC une fois par jour chez les patients à risque modéré de TEV ou 4.500 U.I anti-Xa administrées par voie SC une fois par jour chez les patients à risque élevé de TEV. L'administration devrait continuer tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Anesthésie neuraxiale

La prudence est recommandée lorsqu'une anesthésie neuraxiale ou une ponction lombaire est effectuée chez des patients qui reçoivent des doses prophylactiques d'innohép, voir rubrique 4.4: Anesthésie neuraxiale. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, un délai minimum de 12 heures doit être laissé entre la dernière dose prophylactique et le placement de l'aiguille ou du cathéter. innohep ne doit pas être repris avant au moins 4-6 heures après la rachianesthésie ou le retrait du cathéter. Ainsi, l'initiation de thromboprophylaxie avec innohep 2 heures avant l'intervention chirurgicale n'est pas compatible avec l'anesthésie neuraxiale.

Hémodialyse et hémofiltration chez l'adulte:

Durée de 4 heures ou moins:

Une injection en bolus de 2.000 à 2.500 UI anti-Xa au début de la dialyse.

Durée de plus de 4 heures:

Une injection en bolus de 2.500 UI anti-Xa au début de la dialyse/filtration, suivie de 750 UI anti-Xa/heure en perfusion continue.

Réglage de la dose:

Si nécessaire, la dose en bolus peut être augmentée ou diminuée graduellement par paliers de 500 UI anti-Xa jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante soit obtenue. La dose habituelle se situe entre 2.000 et 4.500 UI anti-Xa.

En cas de transfusion concomitante de sang ou de globules rouges concentrés, une injection en bolus supplémentaire de 500 à 1.000 UI anti-Xa peut être administrée.

Surveillance de la dose:

La détermination de l'activité anti-Xa plasmatique peut être utilisée pour surveiller la dose d'innohép pendant l'hémodialyse/l'hémofiltration. Le taux plasmatique d'anti-Xa devrait être d'environ 0,5 UI anti-Xa/ml une heure après l'administration.

Interchangeabilité

Pour l'interchangeabilité avec d'autres HBPM, voir rubrique 4.4.

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'innohép chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Troubles de la fonction rénale:

En cas de suspicion de troubles de la fonction rénale, la fonction rénale doit être mesurée avec une formule basée sur la créatinine sérique afin de déterminer la clairance de la créatinine.

Résumé des caractéristiques du produit

L'utilisation chez les patients ayant un niveau de clairance de la créatinine <30 ml/minute n'est pas recommandée, car la posologie dans cette population n'a pas été établie. Les données disponibles ne démontrent aucune accumulation chez les patients avec des niveaux de clairance de la créatinine jusqu'à 20 ml/min. Lorsque cela est nécessaire chez ces patients, une administration d'innohép peut être initiée avec une surveillance anti-Xa, si le bénéfice est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.4: Troubles de la fonction rénale).

Patients âgés

innohép doit être utilisé à des doses standards chez les patients âgés. La prudence est recommandée chez les patients âgés ayant des troubles de la fonction rénale. En cas de suspicion de troubles de la fonction rénale, voir rubrique 4.2 Troubles de la fonction rénale et rubrique 4.4 Troubles de la fonction rénale.

Poids

Pour les patients ayant un poids corporel très faible ou très élevé, 50 UI anti-Xa par kg de poids corporel une fois par jour, peuvent être considérées comme une alternative à la dose fixe. Pour les patients chirurgicaux, la première dose est donnée par voie SC 2 heures avant l'intervention chirurgicale. L'administration doit continuer une fois par jour tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Mode d'administration

Les produits parentéraux doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Ne pas utiliser si une turbidité ou un précipité est observé. Le liquide peut devenir jaune pendant la conservation, mais il est toujours utilisable.

L'administration est par injection sous-cutanée lorsque donné comme prophylaxie d'événements thromboemboliques chez l'adulte. Cela peut être fait dans la peau abdominale, le côté externe de la cuisse, le bas du dos, la partie supérieure de la jambe ou le bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près de cicatrices ou dans des plaies.

Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée, en alternant les injections entre le côté gauche et le côté droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être enlevée. Pendant l'injection, la peau doit être maintenue dans un pli.

Pour l'hémodialyse, la dose d'innohép doit être administrée dans le côté artériel du dialyseur ou par voie intraveineuse. Le dialyseur peut être amorcé par rinçage avec 500 à 1000 ml de chlorure de sodium isotonique (9 mg/ml) contenant 5.000 UI anti-Xa d'innohép par litre.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II), existante ou antécédents (voir rubrique 4.4).
- Hémorragie active grave ou conditions prédisposantes pour une hémorragie grave. Une hémorragie grave est définie si elle répond à l'un des trois critères suivants:
 - a) se produit à un endroit ou un organe critique (p. ex. intracrânienne, intrarachidienne, intra-oculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique, intra-utérine ou intramusculaire avec un syndrome des loges),
 - b) provoque une diminution des taux d'hémoglobine de 20 g/l (1,24 mmol/l) ou plus, ou
 - c) conduit à la transfusion de deux ou plus d'unités de sang entier ou de globules rouges.
- Endocardite infectieuse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anesthésie neuraxiale

La prudence est recommandée lorsqu'une anesthésie neuraxiale ou une ponction lombaire est effectuée chez des patients qui reçoivent des doses prophylactiques d'innohép, en raison du risque d'hématomes rachidiens qui peuvent entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Il faut observer au moins 12 heures entre la dernière dose prophylactique et le placement de l'aiguille ou du cathéter. Avec les techniques continues il faut observer une même période avant que le cathéter soit retiré.

De plus, le traitement avec innohép ne peut pas reprendre avant au moins 4-6 heures après la rachianesthésie ou le retrait du cathéter. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des signes et des symptômes de dommages neurologiques.

Hémorragie

La prudence est recommandée lorsque innohép est administré à des patients présentant un risque hémorragique accru. Voir la rubrique 4.3 pour les patients avec un risque d'hémorragie grave. La combinaison avec d'autres médicaments qui affectent la fonction plaquettaire ou le système de coagulation doit être évitée ou soigneusement surveillée (voir rubrique 4.5).

Injections intramusculaires

innohép ne doit pas être administré par voie intramusculaire en raison du risque d'hématome. En raison du risque d'hématome, des injections intramusculaires simultanées devraient aussi être évitées.

Thrombocytopénie induite par l'héparine

Le nombre de plaquettes doit être mesuré avant le début du traitement et à intervalles réguliers par la suite, en raison du risque de thrombocytopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II). Le traitement avec innohép doit être interrompu chez les patients qui développent une thrombocytopénie induite par l'héparine avec médiation immunitaire (type II) (voir rubriques 4.3 et 4.8). Les taux de thrombocytes normalisent habituellement dans les 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Hyperkaliémie

Les produits à base d'héparine peuvent diminuer la production d'aldostérone par les glandes surrénales, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie. Les facteurs de risque sont le diabète sucré, l'insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique existante, une augmentation des concentrations plasmatiques de potassium avant le traitement, un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique et l'utilisation prolongée d'innohép. Chez les patients à risque, la concentration plasmatique de potassium doit être mesurée avant le début du traitement par innohép et régulièrement par la suite. L'hyperkaliémie liée à l'héparine est généralement réversible à l'arrêt du traitement, bien qu'une approche différente doit être considérée lorsque l'utilisation d'innohép peut sauver la vie (p. ex. réduire l'apport en potassium, cesser les médicaments qui affectent les niveaux de potassium).

Valves cardiaques artificielles

Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez les patients ayant une valve cardiaque artificielle à des doses anticoagulantes complètes d'innohép et d'autres héparines de bas poids moléculaire. L'utilisation d'innohép n'est pas recommandée dans cette population.

Troubles de la fonction rénale

L'utilisation chez les patients ayant un niveau de clairance de la créatinine <30 ml/minute n'est pas recommandée, car la posologie dans cette population n'a pas été établie. Les données disponibles ne démontrent aucune accumulation chez les patients avec des niveaux de clairance de la créatinine jusqu'à 20 ml/minute. Lorsque cela est nécessaire chez ces patients, une administration d'innohép peut être utilisée avec précaution avec une surveillance anti-Xa, si le bénéfice est supérieur au risque

encouru (voir rubrique 4.2). Bien que la surveillance anti-Xa reste un mauvais prédicteur du risque d'hémorragie, ceci est la mesure la plus appropriée des effets pharmacodynamiques de innohep.

Personnes âgées

Les personnes âgées sont plus susceptibles d'avoir une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 4.4 Troubles de la fonction rénale), il faut donc être prudent lors de la prescription d'innohep à des personnes âgées.

Interchangeabilité

Les héparines de bas poids moléculaire ne doivent pas être utilisées de manière interchangeable en raison des différences dans la pharmacocinétique et les activités biologiques. Le passage à une héparine de bas poids moléculaire alternative, en particulier lors de l'utilisation prolongée, doit être exercé avec une prudence particulière et les instructions de dosage spécifiques pour chaque produit spécifique doivent être suivies.

Avertissements concernant les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'effet anticoagulant d'innohep peut être renforcé par d'autres médicaments qui ont un effet sur le système de coagulation, notamment les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (p. ex. acide acétylsalicylique et autres AINS), les thrombolytiques, les antagonistes de la vitamine-K, la protéine C activée, les inhibiteurs directs du facteur Xa et IIa. Ces combinaisons doivent être évitées ou doivent être contrôlées avec soin (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez la femme enceinte, un traitement anticoagulant exige l'intervention d'un spécialiste.

Les résultats d'études chez les animaux n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 2.200 issues de grossesse) indique que la tinzaparine ne provoque pas de malformations ou ne possède pas de toxicité fœtale/néonatale. La tinzaparine ne traverse pas la barrière placentaire. innohep peut être utilisé durant tous les trimestres de la grossesse, si cliniquement nécessaire.

Anesthésie péridurale

En raison du risque d'hématome spinal, les doses de traitement d'innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients recevant une anesthésie neuraxiale. Par conséquent, une anesthésie péridurale chez les femmes enceintes doit toujours être retardée d'au moins 24 heures après l'administration de la dernière dose de traitement d'innohep. Les doses prophylactiques peuvent être utilisées s'il existe au moins une période de 12 heures entre la dernière administration d'innohep et le placement de l'aiguille ou du cathéter.

Patientes enceintes porteuses de valves cardiaques artificielles

Des cas d'échec thérapeutique ont été rapportés chez des femmes enceintes porteuses de valves cardiaques artificielles traitées avec des doses anticoagulantes complètes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. innohep n'est pas recommandé pour utilisation dans cette population.

Allaitement

Les études chez l'animal ont montré que l'excrétion d'innohép dans le lait maternel est minime.

On ne sait pas si la tinzaparine est excrétée dans le lait maternel humain. Bien que l'absorption par voie orale des héparines de bas poids moléculaire est peu probable, un risque pour le nouveau-né/le nourrisson ne peut être exclu.

Chez les patients à risque, l'incidence des affections thromboemboliques veineuses est assez élevée au cours des 6 premières semaines après l'accouchement.

Une décision doit être prise s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par innohép ou renoncer au traitement par innohép, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas d'études cliniques avec innohép concernant la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

innohép n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des hémorragies, une anémie suite à une hémorragie et des réactions au site d'injection.

Une hémorragie peut impliquer n'importe quel organe et peut être de gravité variable. Des complications surviennent surtout si de fortes doses sont administrées. Bien que les hémorragies graves ne se produisent pas fréquemment, le décès ou une invalidité permanente ont été rapportés dans certains cas.

La thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II) se manifeste généralement dans les 5 à 14 jours après avoir reçu la première dose. En outre, une forme «à déclenchement rapide» a été décrite chez des patients qui ont été exposés à l'héparine auparavant. La thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II) peut être associée à des thromboses artérielles et veineuses. innohép doit être arrêté dans tous les cas de thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (voir rubrique 4.4).

Dans de rares cas, innohép peut provoquer une hyperkaliémie en raison d'hypoaldostéronisme. Les patients à risque sont des patients diabétiques ou ayant des troubles de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Des réactions allergiques graves se produisent parfois. Il s'agit notamment de rares cas de nécrose de la peau, d'éruptions cutanées toxiques (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson), œdème de Quincke et anaphylaxie. Le traitement doit être arrêté immédiatement au moindre doute de telles réactions graves.

L'estimation de la fréquence des effets indésirables est basée sur une analyse groupée des données des essais cliniques et des rapports spontanés.

Les effets indésirables sont classés sur la base des systèmes d'organes MedDRA. Par système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence décroissante. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Très fréquent	≥1/10
Fréquent	≥1/100 et <1/10

Résumé des caractéristiques du produit

Peu fréquent	≥1/1.000 et <1/100
Rare	≥1/10.000 et <1/1.000
Très rare	<1/10.000

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	Anémie (incluant diminution de l'hémoglobine)
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Thrombocytopénie (type I) (incluant diminution du nombre des plaquettes)
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Thrombocytopénie induite par l'héparine Thrombocytose
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Hypersensibilité
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Réaction anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Hyperkaliémie
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	Saignement Hématome
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Contusion, ecchymose et purpura
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Augmentation des enzymes hépatiques (incluant élévation des transaminases, ALT, AST et GGT)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Dermatite (incluant dermatite allergique et bulleuse) Rash Prurit
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Eruptions cutanées toxiques (incluant syndrome de Stevens-Johnson) Nécrose de la peau Oedème de Quincke Urticaire
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Ostéoporose (lors de traitement à long terme)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Priapisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	Réactions au site d'injection (incluant hématome au site d'injection, saignement, douleur, prurit, nodule, érythème et extravasation)

Population pédiatrique

Des informations limitées provenant d'une étude et des données post-commercialisation indiquent que la série d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents est comparable à celle des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'hémorragie est la complication majeure d'un surdosage. En raison de la demi-vie relativement courte d'innohép (voir rubrique 5.2), des hémorragies mineures peuvent être traitées de façon conservatrice après l'arrêt du traitement avec innohép. Pour des hémorragies graves, l'administration de l'antidote sulfate de protamine peut être nécessaire. Les patients doivent être surveillés attentivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, groupe héparine

Code ATC : B01AB10

Mécanisme d'action

La tinzaparine sodique est une héparine de bas poids moléculaire d'origine porcine avec un rapport anti-Xa/anti-IIa compris entre 1,5 et 2,5. La tinzaparine sodique est produite par dépolymérisation enzymatique d'héparine non fractionnée classique. Comme l'héparine classique, la tinzaparine sodique agit comme anticoagulant en potentialisant l'inhibition par l'antithrombine III des facteurs de coagulation activés, principalement le facteur Xa.

L'activité biologique de la tinzaparine sodique est standardisée par rapport aux «normes internationales pour les héparines de bas poids moléculaire» et exprimées en unités internationales anti-Xa (UI).

L'activité anti-Xa de la tinzaparine sodique n'est pas inférieure à 70 ni supérieure à 120 UI/mg. L'activité anti-IIa de la tinzaparine sodique est d'environ 55 UI/mg. La valeur caractéristique de masse moléculaire moyenne en masse de tinzaparine sodique est d'environ 6.500 daltons.

Effets pharmacodynamiques

La tinzaparine a une forte activité antithrombine (anti-IIa), un faible rapport anti-Xa/anti-IIa et une inhibition de la formation de thrombine avec presque la même puissance que l'héparine non fractionnée. En plus de son activité anti-Xa/IIa, l'induction du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) a été identifiée chez les patients.

Efficacité et sécurité cliniques

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse en chirurgie à risque modéré

Dans une étude multicentrique en double aveugle portant sur 1 290 patients ayant subi une intervention chirurgicale générale, les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant soit deux doses de tinzaparine (2 500 UI ; n = 431 ou 3 500 UI ; n = 430), soit un bolus d'héparine de 5 000 UI (n = 429), afin de prévenir la thrombose veineuse profonde (TVP). Le type de chirurgie était principalement abdominal (71 %), gynécologique (13 %) et urologique (10 %) et 57 % des patients étaient âgés de plus de 60 ans. Les traitements ont été administrés par voie sous-cutanée 2 heures avant l'intervention chirurgicale et poursuivis pendant 7 à 10 jours, et les patients nécessitant une prophylaxie à long terme ont continué à recevoir de l'héparine après 10 jours. L'incidence de la

TVP avant le 8e jour était de 3,7 % (2 500 UI), 1,6 % (3 500 UI) et 1,6 % (héparine). Au cours de la période de suivi d'un mois, l'incidence des thromboses veineuses superficielles et/ou profondes a été significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu 2 500 UI de tinzaparine (6 %) que dans le groupe ayant reçu 3 500 UI (2,6 %) et dans le groupe ayant reçu de l'héparine (3,5 %). Tous les types de saignements sont survenus chez environ 10 % de chaque groupe pendant le séjour à l'hôpital et chez 3 % à partir de la sortie et un mois plus tard, sans différence statistiquement significative entre les trois groupes.

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse dans le cadre d'une chirurgie à haut risque

Dans une étude randomisée en double aveugle portant sur 440 patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche, les patients ont été répartis de manière aléatoire en groupes recevant soit de l'énoxaparine (4 000 UI une fois par jour), soit de la tinzaparine (4 500 UI une fois par jour) pendant 15 jours, la première injection devant avoir lieu 12 heures avant l'intervention chirurgicale. L'incidence de la TVP était de 20,1 % (44/219) chez les patients traités par énoxaparine et de 21,7 % (48/221) chez les patients traités par tinzaparine. Une TVP proximale est survenue chez 10,5 % (23/219) des patients sous énoxaparine et chez 9,5 % (21/221) des patients sous tinzaparine. Des saignements graves ont été observés uniquement en rapport avec la plaie chirurgicale (4 patients dans le groupe énoxaparine et 2 dans le groupe tinzaparine). Des saignements non sévères ont été observés chez 21 patients du groupe énoxaparine et 13 du groupe tinzaparine.

Prophylaxie chez les patients hémodialysés

Une étude ouverte à long terme portant sur 1 429 séances d'hémodialyse chez 52 patients a montré l'absence de thrombose ou une thrombose minime dans 92,8 % (1 326/1 429) et un effet anticoagulant satisfaisant dans 96 % (1 370/1 427) des séances lorsque la tinzaparine a été administrée en bolus unique. La dose moyenne de tinzaparine était de 2 139 UI lors des premières séances et de 2 186 UI lors des dernières séances de l'étude. Des hémorragies de la peau ou des muqueuses ont été observées dans 27/1 408 (1,9%) des séances de dialyse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue sur base de l'activité anti-Xa est d'environ 90% et l'activité maximale est atteinte après 4 à 6 heures. Le temps de demi-vie d'élimination est d'environ 3,7 heures.

La tinzaparine sodique est métabolisée de manière limitée par dépolymérisation hépatique et excrétée sous forme inchangée ou pratiquement inchangée via les reins.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'activité pharmacocinétique de tinzaparine a été étudiée chez les femmes enceintes. Les données du monitoring pharmacocinétique de 55 femmes enceintes indiquent que les propriétés pharmacocinétiques pendant la grossesse ne diffèrent pas de celles observées chez les femmes qui ne sont pas enceintes.

Insuffisance rénale

La tinzaparine a un poids moléculaire moyen élevé et il existe des preuves cliniques et précliniques d'une élimination non rénale significative de la tinzaparine.

La demi-vie observée d'un bolus intraveineux administré à des patients dialysés est plus courte que celle d'une administration sous-cutanée à des volontaires sains (environ 2,5 heures contre environ 3,7 heures).

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique comparative randomisée et ouverte, on a cherché à déterminer si une accumulation se produisait après l'administration quotidienne répétée de doses prophylactiques de tinzaparine (4 500 UI) ou d'énoxaparine (4 000 UI) pendant 8 jours chez des patients âgés (> 75 ans) présentant une insuffisance rénale (ClCr : 20 à 50 ml/min) et un poids corporel < 65 kg. 55 patients ont été inclus dans l'analyse. L'activité anti-Xa moyenne a augmenté de manière significative

Résumé des caractéristiques du produit

dans le groupe énoxaparine (de 0,55 au jour 1 à 0,67 au jour 8 ; $p < 0,001$), mais pas dans le groupe tinzaparine (de 0,44 au jour 1 à 0,46 au jour 8 ; $p = 0,296$). Aucun événement thromboembolique veineux n'est survenu. Cinq cas de saignement, dont deux graves, sont survenus dans le groupe tinzaparine et quatre cas de saignement, dont un grave, dans le groupe énoxaparine.

La bioaccumulation de la tinzaparine a été évaluée dans le cadre d'une étude prospective d'observation et multidose. L'étude a inclus 28 patients hospitalisés à qui l'on avait prescrit de la tinzaparine pour la prophylaxie des thromboses non chirurgicales et dont le débit de filtration glomérulaire estimé était ≤ 30 ml/min/1,73 m² (DFGe moyen à l'inclusion 20 ml/min/1,73 m²). Les patients ont reçu 3 500 UI une fois par jour, avec une diminution à 2 500 UI une fois par jour si leur poids corporel était < 40 kg, ou une augmentation à 4 500 UI une fois par jour avec un IMC ≥ 30 kg/m². Le pic médian des taux d'anti-Xa (intervalle) a été mesuré à la 4^{ème} heure au jour 2 à 0,07 (0-0,24) UI/ml, à 0,11 (0,07-0,25) UI/ml au jour 5 et à 0,09 (0,07-0,31) UI/ml au jour 8. Il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative des pics d'anti-Xa entre le jour 2 et le jour 5. L'intervalle de variation des pics d'anti-Xa était comparable aux données précédemment publiées pour des patients chirurgicaux ayant une fonction rénale normale et recevant 3 500 UI de tinzaparine. Tous les pics d'anti-Xa sont restés inférieurs à 0,4 UI/ml et les taux minimaux d'anti-Xa n'étaient pas détectables, ce qui indique l'absence de bioaccumulation. Aucun patient n'a présenté de complications thrombotiques ou d'événements hémorragiques graves.

Population pédiatrique

Des données préliminaires sur l'utilisation de la tinzaparine suggèrent que les enfants plus jeunes, y compris les nouveau-nés et les nourrissons, clairtent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc nécessiter des doses plus élevées que les enfants plus âgés. Toutefois, les données sont insuffisantes pour permettre des recommandations sur la posologie, voir rubrique 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les héparines et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne sont généralement que légèrement toxiques, et cela s'applique également à la tinzaparine sodique. L'effet le plus important observé dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique, de toxicité pour la reproduction et de mutagénicité est l'hémorragie provoquée par les doses très élevées administrées.

Après administration intramusculaire de HBPM chez l'animal, on a observé un hématome nécrosant. Des effets d'ostéoporose ont été révélés dans une étude de 12 mois chez le rat. Les études chez l'animal chez le rat et le lapin n'ont pas montré de potentiel tératogène de HBPM à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg de poids corporel. On a constaté que les foetus exposés au prénatal à 10 mg/kg de poids corporel avaient des poids corporels inférieurs aux témoins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté – hydroxyde de sodium – eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Résumé des caractéristiques du produit

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie en verre avec un bouchon en caoutchouc de type chlorobutyle et un capuchon protecteur en caoutchouc synthétique de type polyisopropène styrène butadiène et tige de sécurité:

Boîte de

2 et 10 seringues préremplies de 0,25 ml

2 et 10 seringues préremplies de 0,35 ml

2 et 10 seringues préremplies de 0,45 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LEO Pharma N.V./S.A.

Duwijkstraat 17

B-2500 Lier

Tél. : 03/740 78 68

e-mail: leo-pharma.be@leo-pharma.com

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

innohep 2.500 UI anti Xa/0,25 ml: BE184353 / LU: 2003117834 (0243978, 0636037)

innohep 3.500 UI anti Xa/0,35 ml: BE184344 / LU: 2003126834 (0243902, 0243915)

innohep 4.500 UI anti Xa/0,45 ml: BE184335 / LU: 2003117835 (0243951, 0243964)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 10 juin 1997

Date de dernier renouvellement: 3 novembre 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2024