

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

innohep 8.000 UI anti Xa/0,4 ml solution injectable
innohep 10.000 UI anti Xa/0,5 ml solution injectable
innohep 12.000 UI anti Xa/0,6 ml solution injectable
innohep 14.000 UI anti Xa/0,7 ml solution injectable
innohep 16.000 UI anti Xa/0,8 ml solution injectable
innohep 18.000 UI anti Xa/0,9 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

innohep 8.000 UI anti Xa/0,4 ml: Tinzaparine sodique 8.000 UI anti Xa
innohep 10.000 UI anti Xa/0,5 ml: Tinzaparine sodique 10.000 UI anti Xa
innohep 12.000 UI anti Xa/0,6 ml: Tinzaparine sodique 12.000 UI anti Xa
innohep 14.000 UI anti Xa/0,7 ml: Tinzaparine sodique 14.000 UI anti Xa
innohep 16.000 UI anti Xa/0,8 ml: Tinzaparine sodique 16.000 UI anti Xa
innohep 18.000 UI anti Xa/0,9 ml: Tinzaparine sodique 18.000 UI anti Xa

Excipients à effet notable :

Métabisulfite de sodium (1,83 mg/ml) et sodium (jusqu'à 40 mg/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, en seringue préremplie

Seringue de 1 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

Traitement des thromboses veineuses et des affections thrombo-emboliques, parmi lesquelles la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire chez les adultes.

Traitement prolongé de la thrombo-embolie veineuse et de la prévention des récurrences chez les patients adultes atteints d'un cancer actif.

Pour certains patients présentant une embolie pulmonaire (par exemple ceux qui ont une grave instabilité hémodynamique) un traitement alternatif, comme la chirurgie ou la thrombolyse, peut être indiqué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des adultes

175 UI anti-Xa/kg de poids corporel par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant au moins 6 jours et jusqu'à ce qu'une anticoagulation orale appropriée soit établie.

Traitement prolongé des patients adultes atteints d'un cancer actif

175 UI anti-Xa/kg de poids corporel par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant une période de traitement recommandée de 6 mois. Le bénéfice de continuer le traitement anticoagulant au-delà de 6 mois doit être évalué.

Anesthésie neuraxiale

Les doses de traitement d'innohép (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients qui reçoivent une anesthésie neuraxiale, voir rubrique 4.3. Si l'anesthésie neuraxiale est prévue, innohép doit être interrompu au moins 24 heures avant que la procédure soit effectuée. innohép ne doit pas être repris jusqu'à au moins 4-6 heures après l'utilisation de l'anesthésie rachidienne ou après que le cathéter a été retiré.

Interchangeabilité

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

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. 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, un traitement avec innohép peut être initié avec une surveillance anti-Xa, si le bénéfice est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.4: Troubles de la fonction rénale). Dans ce cas, la dose d'innohép doit être ajustée, le cas échéant, sur base de l'activité de l'anti-facteur Xa. Si le niveau anti-facteur Xa est inférieur ou supérieur au niveau souhaité, la dose d'innohép doit être respectivement augmentée ou diminuée, et la mesure anti-facteur Xa doit être répétée après 3-4 nouvelles doses. Cet ajustement de la dose doit être répété jusqu'à ce que le niveau anti-facteur Xa souhaité est atteint. A titre indicatif, les niveaux moyens entre 4 et 6 heures après l'administration chez des volontaires sains et des patients sans insuffisance rénale sévère ont été entre 0,5 et 1,5 UI/anti-facteur Xa UI/ml. Les déterminations de l'activité anti-facteur Xa ont été faites par un dosage chromogénique.

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.

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 jaunir pendant le stockage, mais il est toujours approprié.

L'administration se fait par injection sous-cutanée. Cela peut être fait dans la peau abdominale, la face antérieure de la cuisse, le bas du dos, le haut de la jambe ou du bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près des cicatrices ou dans des blessures. Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée, en alternant les injections entre le côté gauche et droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être enlevée. Pendant l'injection, la peau doit être tenue dans un pli.

Les doses sont administrées en incréments de 1.000 UI facilité par les graduations de 0,05 ml sur les seringues. La dose calculée, en fonction du poids corporel du patient, doit donc être arrondie vers le haut ou vers le bas selon le cas. Si nécessaire, tout volume excessif doit être expulsé, pour atteindre le dosage approprié avant l'injection SC.

Guide pour dosages appropriés pour différents poids corporels - 175 UI/kg de poids corporel en sous-cutané une fois par jour			
	kg*	Unités internationales (UI)	Volume d'injection (ml)
20.000 UI/ml en seringues avec graduations	32-37	6.000	0,30
	38-42	7.000	0,35
	43-48	8.000	0,40
	49-54	9.000	0,45
	55-59	10.000	0,50
	60-65	11.000	0,55
	66-71	12.000	0,60
	72-77	13.000	0,65
	78-82	14.000	0,70
	83-88	15.000	0,75
	89-94	16.000	0,80
	95-99	17.000	0,85
	100-105	18.000	0,90

*Pour les patients avec un poids corporel <32 kg ou >105 kg, le même calcul doit être fait comme ci-dessus pour déterminer le dosage/le volume approprié.

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, intra-rachidienne, intraoculaire, 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.
- Les doses de traitement d'innohép (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients recevant une anesthésie neuraxiale. En cas d'une anesthésie neuraxiale prévue, le traitement par innohép doit être interrompu pendant au moins 24 heures avant que la procédure soit effectuée. 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.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragie

La prudence est recommandée lorsque innohep 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

innohep 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 innohep 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.

Une surveillance régulière du nombre de plaquettes s'applique également à un traitement prolongé de thrombose associée au cancer, en particulier pendant le premier mois, étant donné que le cancer et ses traitements, comme la chimiothérapie, peuvent également provoquer une thrombocytopénie.

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'innohep. Chez les patients à risque, la concentration plasmatique de potassium doit être mesurée avant le début du traitement par innohep 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'innohep 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 anti-coagulantes complètes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. L'utilisation d'innohep n'est pas recommandée pour 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, un traitement par innohep peut être utilisé 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 spécialité doivent être suivies.

Avertissements concernant les excipients

Innohep 20.000 anti Xa UI/ml contient du métabisulfite de sodium. Dans de rares cas, ceci peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves et des bronchospasmes. La prudence s'impose en cas d'utilisation des formulations d'Innohep contenant du métabisulfite de sodium chez les patients asthmatiques.

Ce médicament contient jusqu'à 40 mg de sodium par ml. La quantité de 40 mg équivaut à 2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 anticoagulatoires complètes d'innohép et d'autres héparines de bas poids moléculaire. innohép 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 l'influence d'innohép sur 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.

Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables sont classés sur la base des systèmes d'organes MedDRA. Per 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
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)

Patients atteints d'un cancer à traitement prolongé

Dans une étude chez des patients atteints de cancer sous traitement étendu (6 mois) avec innohep, la fréquence globale des effets indésirables était comparable à celle observée chez les autres patients traités avec innohep. Les patients atteints de cancer ont généralement un risque accru d'hémorragie, ce qui est en outre influencé par l'âge avancé, les comorbidités, les interventions chirurgicales et les

Résumé des caractéristiques du produit

médicaments concomitants. Ainsi, comme prévu, l'incidence des événements hémorragiques était plus élevée que celle observée précédemment dans l'utilisation à court terme, et semblable aux taux observés lors d'utilisation prolongée des anticoagulants chez les patients atteints de cancer.

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

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. Tinzaparine sodique est produite par dépolymérisation enzymatique de l'héparine non fractionnée conventionnelle. Comme l'héparine classique, la tinzaparine sodique agit comme anticoagulant en potentialisant l'inhibition d'antithrombine III des facteurs de coagulation activés, essentiellement le facteur Xa.

L'activité biologique de la tinzaparine sodique est standardisée selon les «normes internationales pour les héparines de bas poids moléculaire" actuelles, et exprimé en unités internationales (UI) anti-Xa.

L'activité anti-Xa de la tinzaparine sodique est non inférieure à 70 et non supérieure à 120 UI/mg.

L'activité anti-IIa de la tinzaparine sodique est d'environ 55 UI/mg. La valeur caractéristique de la 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

Traitement initial de la thrombose veineuse profonde aiguë et de l'embolie pulmonaire

Dans une étude clinique en double aveugle, la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous-cutanée une fois par jour) a été comparée à l'héparine à dose ajustée administrée en perfusion intraveineuse continue pour le traitement initial de patients présentant une thrombose veineuse proximale. Tous les patients ont commencé un traitement anticoagulant oral avec de la warfarine le deuxième jour et ont été traités avec de la tinzaparine ou de l'héparine pendant au moins six jours. Six des 213 patients recevant de la tinzaparine (2,8 %) et 15 des 219 patients recevant de l'héparine (6,9 %) ont connu un nouvel épisode de thromboembolie veineuse (TEV) ($p = 0,07$) au cours de la période de suivi de trois mois de l'étude. Des hémorragies graves, considérées comme associées au traitement initial, sont survenues chez un patient ayant reçu de la tinzaparine (0,5 %) et chez 11 patients ayant reçu de l'héparine (5,0 %), ce qui correspond à une réduction du risque de 91 % ($p = 0,006$). Il y a eu 10 décès dans le groupe tinzaparine (4,7%) et 21 dans le groupe héparine (9,6%), ce qui correspond à une réduction du risque de 51% ($p = 0,049$).

Dans une étude non-aveugle (THESEE), 612 patients souffrant d'une embolie pulmonaire symptomatique ont été randomisés entre la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous-cutanée une fois par jour) et l'héparine intraveineuse à dose ajustée, pendant les 8 premiers jours de traitement. Un traitement anticoagulant oral a été introduit les jours 1 à 3 et a été administré pendant au moins 3 mois. Sur la base d'un critère d'évaluation combiné (TEV récurrente, hémorragie grave et décès), 9 des 308 patients du groupe héparine (2,9 %) et 9 des 304 patients du groupe tinzaparine (3,0 %) avaient atteint au moins un critère d'évaluation au 8e jour (différence absolue : -0,1 % ; KI 95 % : -2,7 à 2,6).

Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde aiguë et de l'embolie pulmonaire

Dans une sous-analyse (« Main-LITE cancer ») d'une étude clinique randomisée et ouverte, la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous-cutanée une fois par jour) a été comparée à la warfarine pendant 3 mois de traitement chez des patients souffrant de thrombose veineuse proximale. Sur les 200 patients atteints de cancer (100 patients dans chaque groupe), il y a eu plus de cas de récurrence de TEV après 12 mois dans le groupe warfarine (16%) que dans le groupe tinzaparine (7%) (différence absolue : -9,0 ; IC 95% : -21,7 à -0,7). Au cours des trois mois, une hémorragie grave a été signalée chez 7 % des patients dans les deux groupes. Après un an, la mortalité était de 47 % dans les deux groupes.

Dans une étude ouverte et randomisée portant sur 241 patients atteints de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale aiguë, dont 69 avaient un cancer, la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous-cutanée une fois par jour) a été comparée à un antagoniste de la vitamine K (AVK) par voie orale, pendant 6 mois de traitement de la TVP. Chez les patients atteints de cancer, l'incidence de la TEV récurrente était plus faible dans le groupe tinzaparine (2/36 [5,5%]) comparé à 7 sur 33 [21,2%]). Une hémorragie grave est survenue dans le groupe tinzaparine, contre 3 dans le groupe AVK.

Dans une étude clinique contrôlée, ouverte et randomisée (CATCH), l'efficacité et la sécurité de la tinzaparine ont été comparées à celles de la warfarine après 6 mois de traitement d'une TVP aiguë et symptomatique ou d'une embolie pulmonaire chez des patients atteints d'un cancer actif. L'étude a porté sur 900 patients dont la fonction rénale correspondait à une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 20 ml/min. Les patients dont le nombre de thrombocytes était inférieur à $50 \times 10^9/l$ n'ont pas été inclus dans l'étude. Les patients du groupe tinzaparine ont reçu des injections de tinzaparine à pleine dose (175 UI/kg par voie sous-cutanée) une fois par jour pendant toute la durée du traitement (6 mois) et ont été comparés à des patients recevant de la tinzaparine une fois par jour pendant 5 à 10 jours, suivie de warfarine à dose ajustée (INR : 2,0-3,0) pendant 6 mois. Les résultats en termes

d'efficacité (TVP dans les extrémités inférieures et embolie pulmonaire) et de sécurité (événements hémorragiques, thrombocytopénie induite par l'héparine et décès) ont été évalués par un comité en aveugle. Une TEV récurrente est survenue chez 31 des 449 patients du groupe tinzaparine et chez 45 des 451 patients du groupe warfarine (incidence cumulée sur 6 mois : 7,2 % pour la tinzaparine contre 10,5 % pour la warfarine ; rapport de risque [HR] : 0,65 ; IC à 95 % : 0,41-1,03 ; p = 0,07). Une TVP symptomatique est survenue chez 12 patients du groupe tinzaparine et chez 24 patients du groupe warfarine (HR : 0,48 ; IC à 95 % : 0,24-0,96 ; p = 0,04). Il n'y avait pas de différence significative dans les événements hémorragiques sévères (HR : 0,89 ; 95 % IC : 0,40-1,99 ; p = 0,77), ou mortalité toutes causes confondues (1,08 ; IC 95 % : 0,85-1,36 ; p = 0,54), mais d'un autre côté, il y avait une réduction statistiquement significative du risque de saignements non sévères cliniquement pertinents dans le groupe tinzaparine par rapport au groupe warfarine (HR : 0,58 ; IC à 95 % : 0,40–0,84 ; p = 0,004).

Dans une analyse secondaire pré-spécifiée de l'étude CATCH, où les résultats concurrents ont été utilisés pour une analyse de régression du temps écoulé avant le premier saignement cliniquement pertinent (CRB ; événements graves et cliniquement pertinents, non graves), le risque d'avoir au moins un événement CRB au cours de l'étude de 6 mois était significativement plus faible dans le groupe tinzaparine (n = 60/449) que dans le groupe warfarine (n = 78/451), HR : 0,64 ; 95% CI : 0,45-0,89 ; p = 0,009. Les taux d'incidence cumulative de CRB dans les deux groupes ont différé presque immédiatement et ont continué à montrer un avantage pour les patients sous tinzaparine pendant la période de traitement de six mois (voir Figure 1). Une analyse multivariée pour tous les groupes de traitement a montré que le risque de CRB augmentait avec l'âge > 75 ans (HR 1,83) et la malignité intracrânienne (HR 1,97).

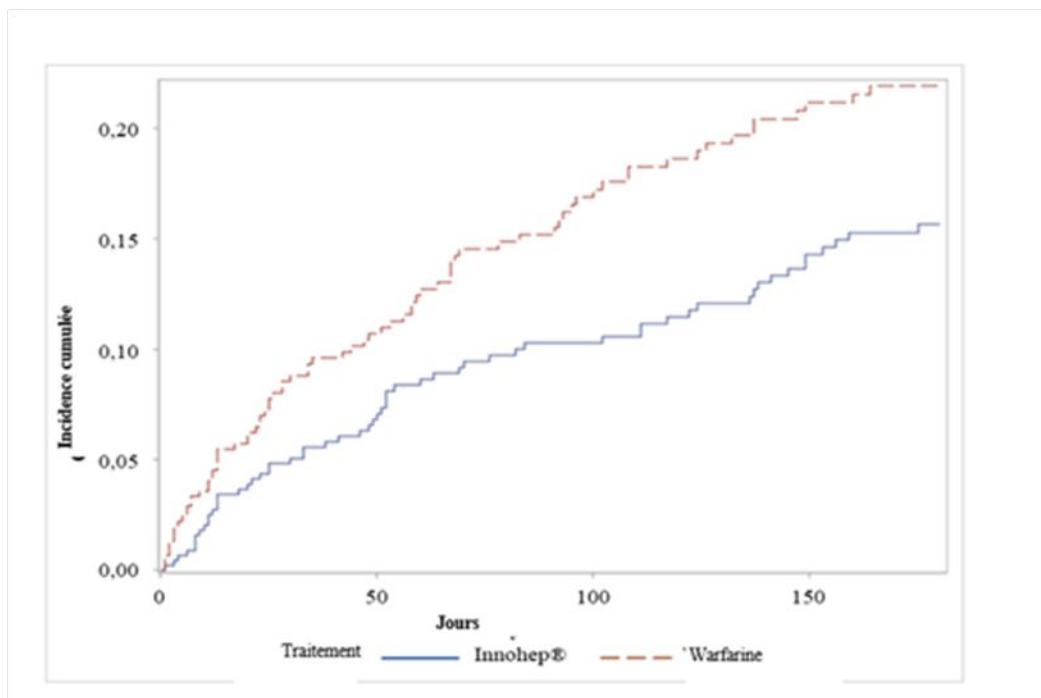


Figure 1

Dans une analyse secondaire de l'étude CATCH, l'effet de l'insuffisance rénale (IR, définie comme un taux de filtration glomérulaire [GFR] < 60

ml/min/1,73 m²) a été évalué en fonction de l'efficacité et de la sécurité du traitement anticoagulant chez les patients souffrant de thrombose associée au cancer. La population étudiée pour cette analyse comprenait 864 patients (96%) pour lesquels une valeur de DFG provenant d'un laboratoire central était disponible au moment de la randomisation. Parmi eux, 131 patients (15 %) présentaient une insuffisance rénale initiale (69 dans le groupe tinzaparine et 62 dans le groupe warfarine).

L'insuffisance rénale chez les patients atteints de thrombose associée au cancer et recevant un traitement anticoagulant a été associée à une augmentation statistiquement significative des récurrences de TEV et des hémorragies graves, mais aucune augmentation significative des saignements cliniquement pertinents (CRB) ou de la mortalité n'a été observée. Le traitement à long terme par la

tinzaparine à la dose thérapeutique maximale, sans ajustement de la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, n'a pas augmenté l'incidence des TEV récurrents, CRB, des hémorragies graves ou de la mortalité par rapport à la warfarine.

Une étude clinique prospective et ouverte (« TICAT ») a inclus 247 patients atteints d'un cancer actif et d'une TVP et/ou d'une embolie pulmonaire nouvellement diagnostiquée. La durée moyenne du traitement par la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous-cutanée une fois par jour) était de 15,6 mois (écart-type : 13,2). L'incidence de la TEV récurrente a diminué au cours de l'étude, passant de 4,5 % au cours des 6 premiers mois (IC 95 % : 2,2 % - 7,8 %) à 1,1 % (IC 95 % : 0,1 % - 3,9 %) au cours des mois 7 à 12 (p = 0,08). L'incidence des saignements cliniquement pertinents était de 0,9 % par mois-patient (IC 95 % : 0,5 % - 1,6 %) au cours des 6 premiers mois et de 0,6 % par mois-patient (IC 95 % : 0,2 % - 1,4 %) au cours des mois 7 à 12. Un patient (0,4 %) est décédé à la suite d'une embolie pulmonaire récurrente et deux patients (0,8 %) sont décédés à la suite d'une hémorragie.

Populations particulières

Population souffrant d'insuffisance rénale

Le profil de sécurité de la tinzaparine (175 UI/kg une fois par jour) pendant une période allant jusqu'à 30 jours a été étudié dans le cadre d'une étude portant sur 200 patients âgés hospitalisés dont la ClCr était > 20 ml/min. L'activité anti-Xa dans le plasma a été mesurée régulièrement. L'âge moyen était de 85,2 ans (intervalle : 70 à 102) et la ClCr moyenne était de 51,2 ± 22,9 ml/min. Un décès a été suspecté d'être lié à la thérapie anticoagulante. Trois épisodes hémorragiques graves (1,5 %) ont été signalés. Une thrombocytopenie induite par l'héparine a été confirmée chez 2 patients (1%). Aucune corrélation n'a été observée entre l'activité anti-Xa et l'ICR ou l'âge.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue, basée sur 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 terminal est d'environ 3,7 heures.

La tinzaparine sodique 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 des femmes enceintes. Les données du monitoring séquentiel pharmacocinétique de 55 femmes enceintes indiquent que les propriétés pharmacocinétiques 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 une étude prospective, on a cherché à savoir si la tinzaparine (175 UI anti-Xa/kg par voie sous-cutanée une fois par jour) s'accumulait pendant 10 jours de traitement chez 30 patients âgés de plus de 70 ans qui avaient reçu une dose thérapeutique pour une maladie thromboembolique aiguë. Les taux plasmatiques d'anti-Xa et d'anti-IIa, ainsi que le temps de céphaline activé (TCA), ont été déterminés avant la première injection à des niveaux maximaux, c'est-à-dire 5 heures après la deuxième injection (jour 2) et les jours 5, 7 et 10. Les patients étaient âgés en moyenne de 87 ans (intervalle : 71-96 ans), avaient un poids corporel de 62,7 kg (intervalle : 38-90 kg) et une ClCr moyenne de 40,6 ± 15,3 ml/min (intervalle : 20-72 ml/min). Aucun patient ne présentant une activité anti-Xa supérieure à 1,5 UI/mL, aucun ajustement de la dose n'a été effectué. Le taux maximal moyen d'activité anti-Xa était de 0,66 ±

Résumé des caractéristiques du produit

0,20 UI/mL (intervalle : 0,26-1,04) au jour 2. Il n'y a pas eu d'augmentation progressive de l'activité anti-Xa ou anti-IIa après un traitement quotidien répété par la tinzaparine pendant 10 jours. Aucune corrélation n'a été trouvée entre les activités anti-Xa et anti-IIa et l'âge, le poids ou la ClCr. Aucune hémorragie grave n'est survenue et il n'y a pas eu de complications thromboemboliques ou de décès.

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, clairont 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) sont généralement peu toxiques, et cela vaut également pour la tinzaparine sodique. L'effet le plus important observé dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et toxicité chronique, toxicité pour la reproduction et la mutagénicité est une hémorragie provoquée par les très hautes doses administrées.

Après administration intramusculaire de HBPM chez les animaux, des hématomes nécrosants ont été observés. Des effets ostéoporotiques ont été démontrés dans une étude de 12 mois chez le rat. Des études animales chez le rat et le lapin n'ont pas montré de potentiel tératogène des HBPM à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg de poids corporel. Les fœtus qui ont été exposés avant la naissance à 10 mg/kg de poids corporel se sont avérés avoir un poids corporel inférieur à celui des contrôles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métabisulfite de sodium (E223)
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

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 polyisoprène styrène butadiène et tige de sécurité:

Boîte de

10 et 30 seringues préremplies de 0,4 ml

10 et 30 seringues préremplies de 0,5 ml

10 et 30 seringues préremplies de 0,6 ml

10 et 30 seringues préremplies de 0,7 ml

10 et 30 seringues préremplies de 0,8 ml

Résumé des caractéristiques du produit

10 et 30 seringues préremplies de 0,9 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 8.000 UI anti Xa/0,4 ml: BE473235 / LU: 2016030017 (0802933, 0802947)
innohep 10.000 UI anti Xa/0,5 ml: BE184326 / LU: 2003117836 (0243978, 0636037)
innohep 12.000 UI anti Xa/0,6 ml: BE473244 / LU: 2016030018 (0802951, 0802964)
innohep 14.000 UI anti Xa/0,7 ml: BE184317 / LU: 2003118231 (0243981, 0636041)
innohep 16.000 UI anti Xa/0,8 ml: BE473253 / LU: 2016030019 (0802978, 0802981)
innohep 18.000 UI anti Xa /0,9 ml: BE184301 / LU: 2003117838 (0243995, 0642441)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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