

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOHEP 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tinzaparine sodique 3 500 UI anti-Xa par 0,35 ml de solution

Correspondant à une concentration de 10 000 UI anti-Xa par ml de solution

Excipient à effet notoire : sodium (quantité totale inférieure à 23 mg/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie chez les patients adultes, en particulier en chirurgie orthopédique, générale ou cancérologique.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse et de l'hémofiltration chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez les adultes

Administration par injection sous-cutanée.

- Patients à risque modéré d'événements thromboemboliques veineux en chirurgie :

3 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée 2 heures avant la chirurgie et ensuite une fois par jour aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.

- Patients à risque élevé d'événements thromboemboliques veineux en chirurgie, par exemple en cas de chirurgie orthopédique ou cancérologique :

4 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée 12 heures avant la chirurgie et ensuite une fois par jour aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.

- Patients immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, en dehors d'un contexte chirurgical :

3 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée une fois par jour en cas de risque modéré d'événements thromboemboliques, ou 4 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée une fois par jour en cas de risque élevé d'événements thromboemboliques veineux. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.

Anesthésie neuraxiale

La prudence est recommandée en cas d'anesthésie neuraxiale ou de ponction lombaire chez les patients recevant innohep aux doses prophylactiques, voir rubrique 4.4 : Anesthésie neuraxiale.

Si une anesthésie neuraxiale est prévue, un intervalle minimal de 12 heures doit être respecté entre la dernière dose prophylactique et la pose de l'aiguille ou du cathéter. Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après la réalisation de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Par conséquent, l'initiation d'une thromboprophylaxie avec innohep 2 heures avant une chirurgie n'est pas compatible avec une anesthésie neuraxiale.

Hémodialyse et hémofiltration chez les adultes

- Séance de 4 heures ou moins :

Injection d'un bolus de 2 000 à 2 500 UI anti-Xa en début de dialyse.

- Séance de plus de 4 heures :

Injection d'un bolus de 2 500 UI anti-Xa en début de dialyse/filtration, suivi d'une perfusion continue de 750 UI anti-Xa par heure.

- Ajustement de la dose :

Si nécessaire, le bolus peut être augmenté ou diminué par paliers de 500 UI anti-Xa jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. La dose usuelle est comprise entre 2 000 et 4 500 UI anti-Xa. En cas de transfusion concomitante de sang ou de culots globulaires, l'injection d'un 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 au cours de l'hémodialyse/hémofiltration. L'activité anti-Xa plasmatique doit être approximativement de 0,5 UI anti-Xa/ml une heure après l'administration.

Interchangeabilité

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

Populations spéciales

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

Si une insuffisance rénale est suspectée, la fonction rénale doit être évaluée en utilisant une formule basée sur la créatininémie pour évaluer la clairance de la créatinine.

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par Innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.4 : Insuffisance rénale).

Personnes âgées

Innohep doit être utilisé aux doses standards chez les personnes âgées. La prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés atteints d'une insuffisance rénale. Si une insuffisance rénale est suspectée, voir rubrique 4.2 : Insuffisance rénale et rubrique 4.4 : Insuffisance rénale.

Poids corporel

Chez des patients de poids très faible ou très important, une dose de 50 UI anti-Xa par kg de poids corporel une fois par jour peut être considérée comme une alternative à la dose usuelle. En chirurgie, la première dose est administrée en injection sous-cutanée 2 heures avant celle-ci. Le traitement doit être poursuivi une fois par jour, aussi longtemps que le patient est considéré à risque d'événements thromboemboliques veineux.

Mode d'administration

Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Si le médicament présente un aspect trouble ou des particules précipitées, ne pas l'utiliser. Le liquide peut devenir jaune pendant le stockage mais il peut toujours être utilisé.

Pour le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez les adultes, l'administration se fait par injection sous-cutanée. Celle-ci peut être faite dans la ceinture abdominale, la face antéro-externe de la cuisse, le bas du dos ou la partie supérieure du bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près de cicatrices ou dans des zones de peau lésée. Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée sur le dos et alterner les injections entre le côté gauche et le côté droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être éjectée avant l'injection. Pendant l'injection, la peau doit être pincée de façon à réaliser un pli.

Pour l'hémodialyse, la dose d'Innohep doit être injectée dans la ligne artérielle du dialyseur ou par voie intraveineuse. Le dialyseur peut être préparé par rinçage avec 500 à 1 000 ml de chlorure de sodium isotonique (9 mg/ml) contenant 5 000 UI anti-Xa d'Innohep par litre.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. Thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (type II) ou antécédents de Thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (voir rubrique 4.4).

Hémorragie majeure active ou pathologies prédisposant à des hémorragies majeures. L'hémorragie majeure est définie comme une hémorragie satisfaisant l'un des trois critères

suivants :

- a) se produit dans une région ou un organe critique (par exemple, intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique, intra-utérine ou intramusculaire avec syndrome de compartiment),
- b) provoque une chute du taux d'hémoglobine de 20 g/l (1,24 mmol/l) ou supérieure, ou
- c) entraîne la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de globules rouges.

Endocardite septique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anesthésie neuraxiale

La prudence est recommandée en cas d'anesthésie neuraxiale ou de ponction lombaire chez les patients recevant innohep à dose prophylactique à cause du risque d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente. Un intervalle minimal de 12 heures doit être respecté entre la dernière dose prophylactique et la pose de l'aiguille ou du cathéter. Pour des procédures continues, un intervalle similaire doit être respecté avant de retirer le cathéter. De plus, innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après la réalisation de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Les signes et symptômes d'une atteinte neurologique doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Hémorragie

La prudence est recommandée en cas d'administration d'innohep à des patients à risque hémorragique. Pour les patients à risque d'hémorragie majeure, voir rubrique 4.3. L'association à des médicaments affectant la fonction plaquettaire ou le système de coagulation doit être évitée ou étroitement surveillée (voir rubrique 4.5).

Injections intramusculaires

Innohep ne doit pas être injecté par voie intramusculaire du fait du risque d'hématome. Compte tenu du risque d'hématome, les injections intramusculaires concomitantes doivent également être évitées.

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Une numération plaquettaire doit être pratiquée avant le début du traitement et renouvelée régulièrement ensuite compte tenu du risque de thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II). Le traitement par innohep doit être interrompu chez les patients développant une thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II) (voir rubriques 4.3 et 4.8). La numération plaquettaire se normalise généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'interruption.

Hyperkaliémie

L'héparine peut supprimer la sécrétion surrénalienne d'aldostérone et entraîner une hyperkaliémie. Parmi les facteurs de risque, on citera le diabète, l'insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique préexistante, un taux élevé de potassium dans le sang avant le

traitement, un traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'élever le taux de potassium dans le sang, et l'utilisation longue durée d'innohéparine. Chez les patients à risque, les taux de potassium doivent être mesurés avant d'initier innohep et être régulièrement surveillés ensuite. L'hyperkaliémie associée à l'héparine est généralement réversible par l'arrêt du traitement, néanmoins, d'autres approches peuvent devoir être envisagées si le traitement par innohep est jugé salvateur (par exemple, diminution de l'absorption du potassium, interruption des autres médicaments susceptibles d'affecter l'équilibre en potassium).

Prothèses valvulaires cardiaques

Aucune étude pertinente n'a été réalisée aux fins d'évaluer l'utilisation sûre et efficace d'innohéparine pour la prévention de la thrombose valvulaire chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. L'utilisation d'innohéparine ne peut pas être recommandée à cet effet.

Insuffisance rénale

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec précaution et contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.2).

Bien que le contrôle anti-Xa soit un mauvais indicateur du risque hémorragique, c'est la mesure la plus pertinente des effets pharmacodynamiques d'innohéparine.

Personnes âgées

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale amoindrie (voir rubrique 4.4 : Insuffisance rénale) ; de ce fait, la prudence doit être de mise pour les prescriptions d'innohéparine aux personnes âgées.

Interchangeabilité

Les héparines de bas poids moléculaires ne devraient pas être utilisées de façon interchangeable car leurs pharmacocinétiques et leurs activités biologiques sont différentes. La substitution d'une héparine de bas poids moléculaire par une autre, surtout en cas d'utilisation prolongée, doit être effectuée avec une prudence particulière et les instructions spécifiques de dosage, propre à chaque produit, doivent être suivies.

Mises en garde relatives aux excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium 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'innohéparine peut être augmenté par d'autres médicaments affectant le système de coagulation, tels que les médicaments inhibiteurs de la fonction plaquettaire (par exemple, l'acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens), les thrombolytiques, les antagonistes de la vitamine K, la protéine C activée, le facteur Xa direct et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Ces associations doivent être évitées ou minutieusement surveillées (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le traitement par anticoagulants des femmes enceintes nécessite l'intervention d'un spécialiste. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mise en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

Un grand nombre de grossesses (plus de 2 200 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la tinzaparine. La tinzaparine ne traverse pas le placenta. Innohep peut être utilisé tout au long de la grossesse si cela est cliniquement nécessaire.

Péridurale

Compte tenu du risque d'hématome spinal, les doses thérapeutiques d'innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients sous anesthésie neuraxiale. En conséquence, la péridurale devant être réalisée sur une femme enceinte doit toujours être retardée d'au moins 24 heures après l'administration de la dernière dose thérapeutique d'innohep. Les doses prophylactiques peuvent être administrées dès lors qu'un délai minimum de 12 heures est observé entre la dernière administration d'innohep et la pose de l'aiguille ou du cathéter.

Femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques :

Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez les femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques sous doses complètes anticoagulantes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. L'utilisation d'innohep ne peut être recommandée pour cette population.

Allaitement

Les données animales indiquent que l'excrétion d'innohep dans le lait maternel est minime.

On ne sait pas si la tinzaparine est excrétée dans le lait maternel. Bien que l'absorption par voie orale d'héparine de bas poids moléculaire soit peu probable, aucun risque pour les nouveau-nés/ nourrissons ne peut être écarté.

Chez les patientes à risque, l'incidence de thromboembolie veineuse est particulièrement élevée au cours des six premiers mois suivant l'accouchement.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec innohep en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'incidence d'innohep sur la fertilité.

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

Innohep n'a aucun effet ou un effet 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 consécutive à une hémorragie et des réactions sur le site d'injection.

Les hémorragies peuvent toucher n'importe quel organe et présenter différents degrés de gravité. Des complications peuvent survenir, notamment en cas d'administration de doses élevées. Bien que les hémorragies majeures soient peu courantes, des cas de décès ou de handicap permanent ont été rapportés.

Une Thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (type II) se manifeste généralement dans les 5 à 14 jours suivant l'administration de la première dose. De plus, une forme à déclenchement rapide a été observée chez les patients antérieurement exposés à l'héparine. La Thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (type II) peut être associée à une thrombose veineuse ou artérielle. Innohep doit être interrompu dans tous les cas de Thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (voir rubrique 4.4).

Dans de rares cas, innohep peut provoquer une hyperkaliémie due à l'hypoaldostéronisme. Les patients à risque sont entre autres les patients diabétiques ou souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

De graves réactions allergiques peuvent parfois survenir. Elles incluent de rares cas de nécrose de la peau, d'éruption cutanée toxique (par exemple, le syndrome de Stevens-Johnson), un angioedème et une anaphylaxie. Le traitement doit être rapidement interrompu dès la moindre suspicion de réactions graves de ce type.

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur une analyse regroupée des données issues d'études cliniques et des communications spontanées.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système-organe MedDRA (SOC) et les effets indésirables individuels sont répertoriés en commençant par le plus fréquemment rapporté. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par 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)

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent ? 1/100 et < 1/10	Anémie (y compris baisse du taux d'hémoglobine)
Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100	Thrombopénie (type I) (y compris une baisse de la numération plaquettaire)
Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000	Thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (type II) Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100	Hypersensibilité
Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000	Hyperkaliémie
Affections vasculaires	
Fréquent ? 1/100 et < 1/10	Hémorragie

Hématome	
Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100	Bleus, ecchymoses et purpura
Troubles hépatobiliaires	
Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100	Taux d'enzyme hépatique élevé (y compris une augmentation des transaminases, des ALT, des AST et des GGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100	Dermatose (y compris dermatose allergique et bulleuse) Éruption cutanée Prurit
Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000	Éruption cutanée toxique (y compris syndrome de Stevens-Johnson) Nécrose de la peau Angioedème Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000	Ostéoporose (dans le cadre d'un traitement de longue durée)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare ? 1/10 000 et < 1/1 000	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent ? 1/100 et < 1/10	Réaction sur le site d'injection (y compris hématome sur le site d'injection, hémorragie, douleur, prurit, nodule, éruption cutanée et extravasation)

Population pédiatrique

Des données limitées issues d'une étude ainsi que les données post-marketing indiquent que la nature des effets indésirables observés 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

L'hémorragie est la principale complication du surdosage. Compte tenu de la demi-vie relativement courte d'innohep (voir rubrique 5.2), les hémorragies mineures peuvent être gérées avec précaution après l'arrêt du traitement. Les hémorragies graves peuvent nécessiter

l'administration de sulfate de protamine comme antidote. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Population pédiatrique

Des données préliminaires sur l'utilisation de tinzaparine suggèrent que les jeunes enfants incluant les nouveau-nés et les nourrissons, éliminent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique, voir rubrique 4.2.

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 dont le rapport d'activité anti Xa/anti IIa est compris entre 1,5 et 2,5. La tinzaparine sodique est obtenue par dépolymérisation enzymatique de l'héparine standard non fractionnée. Comme l'héparine standard, la tinzaparine sodique exerce son action anticoagulante en potentialisant l'inhibition des facteurs de la coagulation activés par l'antithrombine III, principalement 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 exprimée en unités internationales (UI) d'activité anti-Xa.

L'activité anti-Xa de la tinzaparine sodique est comprise entre 70 et 120 UI/mg. L'activité anti-IIa de la tinzaparine sodique est d'environ 55 UI/mg. Typiquement, le poids moléculaire moyen de la tinzaparine sodique est d'environ 6 500 daltons.

Effets pharmacodynamiques

La tinzaparine possède une forte activité antithrombine (anti-IIa), un faible rapport anti-Xa/anti-IIa et une activité d'inhibition de la formation de thrombine presque aussi puissante que celle obtenue avec l'héparine non fractionnée. Outre l'activité anti-Xa/IIa, une induction du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) a été identifiée chez les patients.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement prophylactique de la thromboembolie veineuse dans le cadre d'une intervention chirurgicale à risque modéré

Dans une étude multicentrique en double aveugle ayant inclus 1 290 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie générale, les patients ont été randomisés dans un groupe recevant une des deux doses de tinzaparine (2 500 UI, n = 431 ou 3 500 UI, n = 430) ou une dose de 5 000 UI d'héparine en bolus (n = 429) en prévention des thromboses veineuses profondes (TVP). Les chirurgies étaient principalement abdominales (71 %), gynécologiques (13 %) et urologiques (10 %) et 57 % de tous les patients étaient âgés de plus de 60 ans. Le traitement était administré par voie sous-cutanée 2 heures avant l'intervention et poursuivi pendant 7 à 10 jours. Les patients nécessitant un traitement prophylactique prolongé recevaient de l'héparine au-delà du dixième jour. L'incidence des TVP avant le jour 8 était de 3,7 % (2 500 UI), 1,6 % (3 500 UI) ou 1,6 % (héparine). Au cours de la période de suivi d'un mois, l'incidence des thromboses veineuses superficielles et/ou profondes était significativement plus élevée dans le groupe tinzaparine 2 500 UI (6 %) que dans les groupes tinzaparine 3 500 UI (2,6 %) et héparine (3,5 %). Tous les types de saignement sont survenus chez approximativement 10 % des patients de chaque groupe pendant la période d'hospitalisation et chez 3 % d'entre eux entre la sortie de l'hôpital et

le mois qui a suivi, sans différences statistiquement significatives entre les trois groupes.

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

Dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus 440 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, les patients ont été randomisés dans un groupe recevant soit l'énoxaparine (4 000 UI une fois par jour) soit la tinzaparine (4 500 UI une fois par jour) pendant 15 jours, la première injection étant réalisée 12 heures avant l'intervention. L'incidence des TVP était de 20,1 % (44/219) chez les patients du groupe énoxaparine et de 21,7 % (48/221) chez ceux du groupe tinzaparine. Une TVP proximale est survenue chez 10,5 % (23/219) des patients du groupe énoxaparine et chez 9,5 % (21/221) des patients du groupe tinzaparine. Les hémorragies majeures observées étaient exclusivement liées à la plaie chirurgicale (4 patients dans le groupe énoxaparine et 2 dans le groupe tinzaparine). Des hémorragies non majeures sont survenues chez 21 patients du groupe énoxaparine et 13 du groupe tinzaparine.

Traitement prophylactique chez les patients hémodialysés

Lors d'une étude au long cours en ouvert portant sur 1 429 séances d'hémodialyse chez 52 patients, aucun événement de thrombose ou des événements thromboemboliques mineurs ont été observés pour 92,8 % (1 326/1 429) des séances et un effet anticoagulant satisfaisant a été obtenu pour 96 % (1 370/1 427) des séances lorsque la tinzaparine était administrée en bolus unique. La dose moyenne de tinzaparine était de 2 139 UI au cours des premières séances et de 2 186 UI au cours des dernières séances de l'étude. Des hémorragies au niveau de la peau ou des muqueuses ont été observées pour 27/1 408 (1,9 %) séances de dialyse.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Biodisponibilité

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

Métabolisme et élimination

La tinzaparine sodique subit une métabolisation mineure dans le foie par dépolymérisation et est excrétée par les reins sous forme inchangée ou quasi-inchangée.

Populations particulières de patients

Femmes enceintes

Les paramètres pharmacocinétiques de la tinzaparine ont été étudiés chez les femmes enceintes. Les données du suivi pharmacocinétique séquentiel de 55 femmes enceintes indiquent que les paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas de ceux observés chez les femmes non enceintes.

Insuffisance rénale

Le poids moléculaire moyen de la tinzaparine est élevé et il existe des données précliniques et cliniques montrant une élimination non rénale non négligeable de la tinzaparine.

La demi-vie observée après administration d'un bolus en injection intraveineuse chez des patients dialysés est plus courte que celle observée après administration sous-cutanée chez des volontaires sains (environ 2,5 heures contre environ 3,7 heures).

Une étude pharmacocinétique contrôlée, randomisée en ouvert visait à déterminer si une accumulation se produisait après administrations répétées de doses prophylactiques quotidiennes de tinzaparine (4 500 UI) ou d'énoxaparine (4 000 UI) pendant 8 jours chez des

patients âgés (> 75 ans) présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine : 20 à 50 ml/min) et un poids < 65 kg. Cinquante-cinq (55) patients ont été inclus dans l'analyse. L'activité anti-Xa moyenne a augmenté significativement dans le groupe énoxaparine (de 0,55 au jour 1 à 0,67 au jour 8 ; $p < 0,001$), mais non dans le groupe tinzaparine (de 0,44 au jour 1 à 0,46 au jour 8, $p = 0,296$). Aucun événement thromboembolique veineux (TEV) n'est survenu. Cinq cas d'hémorragies, dont deux cas d'hémorragie majeure, se sont produits dans le groupe tinzaparine et quatre, dont un cas d'hémorragie majeure, dans le groupe énoxaparine.

La bioaccumulation de la tinzaparine a été évaluée dans une étude observationnelle prospective après administration de doses multiples. L'étude a inclus 28 patients hospitalisés qui recevaient la tinzaparine pour le traitement prophylactique des thromboses en dehors d'un contexte chirurgical et présentaient un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≤ 30 ml/min/1,73 m² (DFGe moyen de 20 ml/min/1,73 m² à l'inclusion). Les patients recevaient une dose de 3 500 UI une fois par jour, qui était réduite à 2 500 UI une fois par jour si leur poids était < 40 kg ou augmentée à 4 500 UI une fois par jour si leur indice de masse corporel (IMC) était ≥ 30 kg/m². La concentration maximale médiane de l'anti-Xa (intervalle) mesurée 4 heures après l'injection le jour 2, était de 0,07 (0,02,0,24) UI/ml, elle était de 0,11 (0,07,0,25) UI/ml le jour 5 et de 0,09 (0,07,0,31) UI/ml le jour 8. Il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative au cours du temps de la concentration maximale de l'anti-Xa entre les jours 2 et 5. L'intervalle de variation des concentrations maximales de l'anti-Xa était comparable à celui publié antérieurement pour des patients en chirurgie, ayant une fonction rénale normale et recevant 3 500 UI de tinzaparine. Toutes les concentrations maximales de l'anti-Xa sont restées inférieures à 0,4 UI/ml et les concentrations résiduelles de l'anti-Xa n'étaient pas détectables, ce qui indique l'absence de bioaccumulation. Aucun patient n'a présenté de complications thromboemboliques ou d'événements hémorragiques majeurs.

Population pédiatrique

Des données préliminaires sur l'utilisation de tinzaparine suggèrent que les jeunes enfants incluant les nouveau-nés et les nourrissons, éliminent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique, voir rubrique 4.2

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, 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

0,35 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre) avec système de sécurité d'aiguille.
Boîtes de 2, 6 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utiliser la présentation adaptée à la dose prescrite.

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

LABORATOIRES LEO
IMMEUBLE AMPÈRE E - LA DÉFENSE
34-40 RUE HENRI REGNAULT
92400 COURBEVOIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 334 332 1 5 : 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml, solution injectable en seringue préremplie - boîte de 2.
- 34009 335 821 6 6 : 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml, solution injectable en seringue préremplie - boîte de 6.
- 34009 334 333 8 3 : 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml, solution injectable en seringue préremplie - boîte de 10.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I