ANSM - Mis à jour le : 20/11/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tinzaparine sodique..... 10 000 UI anti-Xa par 0,5 ml de solution

Correspondant à une concentration de 20 000 UI anti-Xa par ml de solution.

Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium (1,83 mg/ml), sodium (jusqu'à 40 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 des thromboses veineuses et de la maladie thromboembolique incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires chez les adultes.

Pour certains patients atteints d'une embolie pulmonaire (par exemple ceux présentant une instabilité hémodynamique sévère) un traitement alternatif, comme la chirurgie ou la thrombolyse, peut être indiqué.

Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et prévention de ses récidives chez les patients adultes atteints d'un cancer actif.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement chez les adultes

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

Traitement prolongé chez les patients adultes atteints d'un cancer actif

175 UI anti-Xa/kg administrées par voie sous-cutanée une fois par jour pendant une durée de traitement recommandée de 6 mois. Le bénéfice d'une prolongation de l'anticoagulation au-delà de 6 mois doit être évalué.

Anesthésie neuraxiale

Les doses curatives d’innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients sous anesthésie neuraxiale, voir rubrique 4.3. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, innohep doit être interrompu au moins 24 heures avant l’intervention. Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après l’exécution de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré.

Interchangeabilité

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

Population pédiatrique

La sécurité 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). Dans cette situation, la dose d’innohep doit être ajustée, si nécessaire, en se basant sur l’activité anti-Xa. Si l’activité anti-Xa est inférieure ou supérieure à l’intervalle cible souhaité, la dose d'innohep devra être, respectivement, augmentée ou diminuée et la mesure de l’activité anti-Xa devra être répétée après 3 ou 4 nouvelles injections. Cet ajustement de dose devra être répété jusqu'à ce que l’activité anti-Xa souhaitée soit atteinte. Pour information, les taux moyens entre 4 et 6 heures après administration chez des volontaires sains et des patients sans insuffisance rénale sévère étaient entre 0,5 et 1,5 UI anti-Xa/ml. L’activité anti-Xa était mesurée par un test chromogénique.

Personnes âgées

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

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.

Administration 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 des 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.

Les doses sont administrées par paliers de 1 000 UI identifiées par des graduations de 0,05 ml sur les seringues. La dose calculée, basée sur le poids du patient, doit donc être arrondie au chiffre supérieur ou inférieur si besoin. Si nécessaire, le volume excédentaire sera éliminé, afin d'obtenir la dose appropriée avant l'injection SC.

Guide des dosages appropriés en fonction des différents poids corporels - 175 UI/kg une fois par jour en sous-cutanée

	kg*	Unités internationales (UI)	Volume d'injection (ml)
20 000 UI/ml dans une seringue graduée	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

*La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 105 kg ou inférieur à 32 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 105 kg ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 32 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

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 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 :

- 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),
- provoque une chute du taux d'hémoglobine de 20 g/l (1,24 mmol/l) ou supérieure, ou
- entraîne la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de globules rouges.

Endocardite septique.

Les doses thérapeutiques d'innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients sous anesthésie neuraxiale. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, innohep doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention. Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après l'exécution de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Les signes et symptômes d'une lésion neurologique doivent être étroitement surveillés chez les

patients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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.

Le suivi régulier de la numération plaquettaire s'applique aussi au traitement prolongé des thromboses associées à un cancer, en particulier pendant le premier mois, étant donné que le cancer et ses traitements, comme la chimiothérapie, peuvent également provoquer des thrombopénies.

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'innohep. 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 sure et efficace d'innohep pour la prévention de la thrombose valvulaire chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. L'utilisation d'innohep 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’innohep.

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’innohep 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

Certaines formulations d’innohep contiennent du métabisulfite de sodium. Les métabisulfites provoquent rarement des réactions allergiques graves et des spasmes bronchiques. Les formulations d’innohep contenant du métabisulfite de sodium doivent être utilisées avec prudence chez les patients asthmatiques.

Ce médicament contient jusqu’à 40 mg de sodium par ml. Cela équivaut à 2% de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l’OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

L’effet anticoagulant d’innohep 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 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 qui souffrent 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)

Patients atteints d’un cancer en traitement prolongé

Dans une étude menée chez des patients atteints d’un cancer en traitement prolongé (6 mois) par innohep, la fréquence globale des effets indésirables était comparable à celle observée chez les autres patients traités par innohep. Les patients atteints d’un cancer ont généralement un risque accru d’hémorragie, risque également influencé par un âge avancé, les comorbidités, les interventions chirurgicales et les traitements concomitants. Ainsi, comme attendu, l'incidence d'événements hémorragiques était plus importante que celle observée précédemment dans le traitement de courte durée et similaire aux taux observés lors de l'utilisation prolongée d'anticoagulants chez des patients atteints de cancer.

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.

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 initial d'un épisode aigu de thrombose veineuse profonde 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 par la warfarine au jour 2 et ont été traités par tinzaparine ou héparine pendant au moins six jours. Six des 213 patients recevant la tinzaparine (2,8 %) et 15 des 219 patients recevant l'héparine (6,9 %) ont présenté une récidive de la thromboembolie veineuse (TEV) (p = 0,07) au cours de la période de suivi de 3 mois de l'étude. Des hémorragies majeures qui ont été considérées comme associées au traitement initial sont survenues chez un patient recevant la tinzaparine (0,5 %) et 11 patients recevant l'héparine (5,0 %), ce qui correspond à une réduction du risque de 91 % (p = 0,006).

Dix décès sont survenus 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 en ouvert (THESEE), 612 patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique ont été randomisés pour recevoir la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous? cutanée une fois par jour) ou l'héparine à dose ajustée administrée par voie intraveineuse, pendant les 8 premiers jours de traitement. Un traitement anticoagulant oral était instauré aux jours 1 à 3 et administré pendant au moins 3 mois. Sur la base d'un critère d'évaluation combiné (récidive de TEV, hémorragie majeure 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 jour 8 (différence absolue : -0,1 % ; IC à 95 % : -2,7 à 2,6).

Traitement prolongé d'un épisode aigu de thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

Dans une analyse ancillaire (« LITE cancer ») d'une étude clinique randomisée en ouvert, la tinzaparine (175 UI/kg par voie sous?cutanée une fois par jour) a été comparée à la warfarine en traitement d'une durée de 3 mois chez des patients présentant une thrombose veineuse proximale. Sur les 200 patients atteints d'un cancer (100 patients dans chaque groupe), les cas de récidive de TEV après 12 mois ont été plus nombreux dans le groupe warfarine (16 %) que dans le groupe tinzaparine (7 %) (différence absolue : -9,0 ; IC à 95 % : -21,7 à -0,7). Au cours des 3 mois, des hémorragies majeures ont été rapportées chez 7 % des patients dans les deux groupes. La mortalité à un an était de 47 % dans les deux groupes.

Dans une étude randomisée en ouvert portant sur 241 patients présentant un épisode aigu de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale, dont 69 étaient atteints d'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) administré par voie orale, en traitement de la TVP d'une durée de 6 mois. Chez les patients atteints d'un cancer, l'incidence des récidives de TEV était plus faible dans le groupe tinzaparine (2/36 [5,5 %] contre 7/33 [21,2 %]). Une hémorragie majeure est survenue dans le groupe tinzaparine, contre 3 dans le groupe AVK.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée, en ouvert (CATCH), l'efficacité et la sécurité de la tinzaparine ont été comparées à celles de la warfarine après 6 mois de traitement d'un épisode aigu de TVP symptomatique ou une embolie pulmonaire chez des patients atteints d'un cancer actif. L'étude a inclus 900 patients présentant une fonction rénale correspondant à une clairance de la créatinine (ClCr) pouvant atteindre la valeur basse de 20 ml/min. Les patients dont le taux de plaquettes était inférieur à 50×10^9/l n'étaient pas 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 période de traitement (6 mois) et ont été comparés aux patients recevant la tinzaparine une fois par jour pendant 5 à 10 jours, puis la warfarine à dose ajustée (INR : 2,0 ; 3,0) pendant 6 mois. Les résultats d'efficacité (TVP dans les membres inférieurs et embolie pulmonaire) et les résultats de tolérance (saignements, thrombopénie induite par l'héparine et décès) ont été évalués à l'aveugle par un comité. Une récidive de TEV est survenue chez 31 des 449 patients du groupe tinzaparine et 45 des 451 patients du groupe warfarine (incidence cumulée à 6 mois : 7,2 % pour la tinzaparine contre 10,5 % pour la warfarine ; hazard ratio [HR] : 0,65 ; IC à 95 % : 0,41 à 1,03 ; p = 0,07). Une TVP symptomatique est survenue chez 12 patients du groupe tinzaparine et 24 patients du groupe warfarine (HR : 0,48 ; IC à 95 % : 0,24 à 0,96 ; p = 0,04). Aucune différence significative n'a été observée pour les saignements majeurs (HR : 0,89 ; IC à 95 % : 0,40 à 1,99 ; p = 0,77), ou pour la mortalité toutes causes confondues (1,08 ; IC à 95 % : 0,85 à 1,36 ; p = 0,54) ; toutefois, une réduction statistiquement significative du risque de saignement non majeur cliniquement pertinent a été observée dans le groupe tinzaparine par rapport au groupe warfarine (HR : 0,58 ; IC à 95 % : 0,40 à 0,84 ; p = 0,004).

Lors d'une analyse secondaire prédéfinie de l'étude CATCH, pour laquelle des résultats concurrents ont été utilisés pour une analyse de régression du délai de survenue du premier

épisode de saignement cliniquement pertinent (épisodes cliniquement pertinents majeurs ou non majeurs), le risque de présenter au moins un épisode de saignement cliniquement pertinent pendant les 6 mois de l'étude était significativement plus faible dans le groupe tinzaparine (n = 60/449) que dans le groupe warfarine (n = 78/451), HR : 0,64 ; IC à 95 % : 0,45 à 0,89 ; p = 0,009.

Les incidences cumulées des épisodes de saignement cliniquement pertinents dans les deux groupes ont différé presque immédiatement et la différence en faveur de la tinzaparine a persisté durant les six mois de traitement (voir la figure 1). Dans une analyse multivariée, il a été observé pour tous les groupes de traitement une augmentation du risque d'épisode de saignement cliniquement pertinent lorsque l'âge était > 75 ans (HR : 1,83) et en présence d'une tumeur maligne intracrânienne (HR : 1,97).

Figure 1

Lors d'une analyse secondaire de l'étude CATCH, l'effet de l'insuffisance rénale (définie par un débit de filtration glomérulaire [DFG] 60 ml/min/1,73 m^2) a été évalué sur la base de l'efficacité et de la tolérance du traitement anticoagulant chez des patients présentant une thrombose associée à un cancer. La population de l'étude pour cette analyse était constituée de 864 patients (96 %) pour lesquels une valeur du DFG déterminé par un laboratoire centralisé était disponible au moment de la randomisation. Parmi eux, 131 patients (15 %) présentaient une insuffisance rénale à l'inclusion (69 dans le groupe tinzaparine et 62 dans le groupe warfarine) L'insuffisance rénale chez les patients présentant une thrombose associée à un cancer et recevant un traitement anticoagulant était associée à une augmentation statistiquement significative des récidives de TEV et d'hémorragie majeure, sans qu'il soit observé une augmentation significative des épisodes de saignement cliniquement pertinents ou de la mortalité. Le traitement prolongé par la tinzaparine à pleine dose thérapeutique, sans ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale, n'a pas entraîné une augmentation de l'incidence des récidives de TEV, des épisodes de saignement cliniquement pertinents, des hémorragies majeures ou de la mortalité comparativement à la warfarine.

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

Populations particulières de patients

Population présentant une insuffisance rénale

Le profil de sécurité de la tinzaparine (175 UI/kg une fois par jour) pendant une durée allant jusqu'à 30 jours a été évalué lors d'une étude menée chez 200 patients âgés hospitalisés présentant une clairance de la créatinine > 20 ml/min. L'activité anti?Xa plasmatique a été mesurée à intervalles réguliers. L'âge moyen était de 85,2 ans (de 70 à 102 ans) et la clairance de la créatinine moyenne était de 51,2 ± 22,9 ml/min. Un lien avec le traitement anticoagulant a été suspecté pour un décès. Trois épisodes de saignements majeurs (1,5 %) ont été rapportés.

Une thrombopénie induite par l'héparine a été confirmée chez 2 patients (1 %). Aucune corrélation n'a été observée entre l'activité anti?Xa et la clairance de la créatinine ou l'âge.

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).

Dans une étude prospective, l'accumulation de la tinzaparine (175 UI anti?Xa/kg par voie sous?cutanée une fois par jour) a été évaluée au cours d'un traitement de 10 jours chez 30 patients hospitalisés âgés de plus de 70 ans ayant reçu une dose à visée thérapeutique pour une maladie thromboembolique aiguë. Les activités plasmatiques anti?Xa et anti?IIa ainsi que le TCA ont été déterminés avant la première injection, au pic plasmatique, c'est-à-dire 5 heures après la deuxième injection (jour 2) et aux jours 5, 7 et 10. L'âge moyen des patients était de 87 ans (de 71 à 96 ans), le poids moyen était de 62,7 kg (de 38 à 90 kg) et la clairance de la créatinine moyenne était de 40,6 ± 15,3 ml/min (de 20 à 72 ml/min). Dans la mesure où aucun patient n'a présenté une activité anti?Xa supérieure à 1,5 UI/ml, aucun ajustement posologique n'a été effectué. L'activité maximale moyenne anti?Xa était de 0,66 ± 0,20 UI/ml (de 0,26 à 1,04) au jour 2. Il n'y a pas eu d'augmentation progressive de l'activité anti?Xa ou anti?IIa après l'administration répétée de doses quotidiennes au cours du traitement de 10 jours par la tinzaparine. Aucune corrélation entre les activités anti?Xa et anti?IIa et l'âge, le poids ou la clairance de la créatinine n'a été retrouvée. Aucun saignement majeur n'est survenu et il n'y a pas eu de complications thromboemboliques ou de décès.

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

Métabisulfite de sodium, 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

0,50 ml de solution 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 MARCHE

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

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 339 723 9 4 : 0,50 ml de solution en seringue préremplie (verre). Boîte de 2.
- 34009 339 724 5 5 : 0,50 ml de solution en seringue préremplie (verre). Boîte de 6.
- 34009 339 725 1 6 : 0,50 ml de solution en seringue préremplie (verre). 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