

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

innohep 2.500 UI anti-Xa/0,25 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 3.500 UI anti-Xa/0,35 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 4.500 UI anti-Xa/0,45 ml solución inyectable en jeringas precargadas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tinzaparina sódica 10.000 UI anti-Xa/ml en jeringas precargadas.

Tinzaparina sódica 2.500 UI anti-Xa/0,25 ml solución inyectable

Tinzaparina sódica 3.500 UI anti-Xa/0,35 ml solución inyectable

Tinzaparina sódica 4.500 UI anti-Xa/0,45 ml solución inyectable

Excipientes con efecto conocido:

Sodio (hasta 20,13 mg/mL).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringas precargadas.

Jeringa de 0,5 ml que contiene un líquido incoloro o de color pajizo, carente de turbidez y de material que deposita al dejar la jeringa en reposo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía, especialmente ortopédica, general u oncológica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados por una enfermedad médica aguda, incluyendo fallo cardiaco agudo, fallo respiratorio agudo, infecciones graves, cáncer activo, así como una exacerbación de enfermedades reumáticas.

Prevención de la coagulación en circuitos extracorpóreos durante hemodiálisis y hemofiltración, en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de eventos tromboembólicos en adultos:

Administración por inyección subcutánea.

Pacientes quirúrgicos con riesgo moderado de presentar eventos tromboembólicos:

3.500 UI anti-Xa, administradas subcutáneamente, 2 horas antes de la operación, y a continuación una vez al día durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso..

Pacientes quirúrgicos con riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos, por ejemplo, sometidos a cirugía ortopédica u oncológica:

4.500 UI anti-Xa, administradas subcutáneamente, 12 horas antes de la intervención, y a continuación una vez al día durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso..

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados por una enfermedad médica aguda:

3.500 UI anti-Xa, administradas subcutáneamente una vez al día, en pacientes con un riesgo moderado de sufrir un tromboembolismo venoso., o 4.500 UI anti-Xa administradas subcutáneamente una vez al día, en pacientes con un riesgo elevado de sufrir un tromboembolismo venoso.. La administración se prolongará durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso..

Anestesia neuroaxial

Se recomienda precaución cuando se practique una anestesia neuroaxial o una punción lumbar a pacientes tratados con dosis profilácticas de innohep, ver sección 4.4: Anestesia neuroaxial. Si se programa una anestesia neuroaxial, deben esperarse al menos 12 horas entre la administración de la última dosis de profilaxis y la inserción de la aguja o catéter. No se restablecerá el tratamiento con innohep hasta que hayan transcurrido al menos 4-6 horas desde la anestesia espinal o la retirada del catéter. Por ello, no es compatible la anestesia neuroaxial y el inicio de una tromboprofilaxis con innohep 2 horas antes de la operación.

Hemodiálisis y hemofiltración en adultos

Duración de 4 horas o menos:

Inyección en bolo de 2.000 a 2.500 UI anti-Xa al inicio de la diálisis.

Duración de más de 4 horas:

Inyección en bolo de 2.500 UI anti-Xa al inicio de la diálisis/filtración, seguidas de 750 UI anti-Xa/hora en perfusión continúa.

Ajuste de la dosis:

Si es necesario, la dosis en bolo puede aumentarse o disminuirse gradualmente, en intervalos de 500 UI anti-Xa hasta alcanzar la respuesta satisfactoria. La dosis habitual se sitúa entre 2.000-4.500 UI anti-Xa. En caso de realizarse conjuntamente una transfusión de sangre o concentrado de hematíes, puede administrarse una inyección en bolo adicional de 500-1.000 UI anti-Xa.

Monitorización de la dosis:

Puede utilizarse la determinación de los niveles plasmáticos de actividad anti-Xa para monitorizar la dosis de innohep durante la hemodiálisis/hemofiltración. Los niveles plasmáticos de actividad anti-Xa deben ser de aproximadamente 0,5 UI anti-Xa/ml, una hora después de la administración.

Intercambiabilidad

La información sobre la intercambiabilidad con otras HBPM se recoge en la sección 4.4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de innohep en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

Si se sospecha la existencia de una insuficiencia renal, debe valorarse la función renal utilizando una fórmula basada en los niveles séricos de creatinina, para estimar el nivel de aclaramiento de creatinina. No se recomienda la utilización en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto ya que no se ha establecido una posología en esta población. La evidencia disponible demuestra la ausencia de acumulación en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina de hasta 20 ml/minuto. Cuando se requiera en estos pacientes, la administración de innohep puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa, si el beneficio compensa el riesgo (ver sección 4.4: Insuficiencia renal).

Pacientes de edad avanzada

innohep debe administrarse a pacientes de edad avanzada a las dosis habituales. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal. Si se sospecha la existencia de una insuficiencia renal, ver sección 4.2: Insuficiencia renal y sección 4.4: Insuficiencia renal.

Peso

En pacientes con pesos corporales muy bajos o muy altos, puede considerarse una dosis de 50 UI anti-Xa por kg de peso corporal una vez al día, como alternativa a la dosis fija. En pacientes quirúrgicos, la primera dosis se administra subcutáneamente 2 horas antes de la intervención. La administración se prolongará una vez al día, durante el tiempo que se considere que el paciente presenta riesgo de sufrir un evento tromboembólico.

Forma de administración

Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración. No utilizar si se observa turbidez o un precipitado. La solución puede presentar una coloración amarillenta durante el almacenamiento, siendo adecuada todavía para su utilización.

Para la profilaxis de los eventos tromboembólicos en adultos, la administración se realiza mediante inyección subcutánea. Ésta puede realizarse en la zona abdominal, la parte exterior de los muslos, la parte inferior de la espalda, la parte superior de las piernas o la parte superior de los brazos. No inyectar en la zona alrededor del ombligo, cerca de cicatrices o en heridas.

Para las inyecciones en la zona abdominal, el paciente debe estar en posición supina, alternando las inyecciones entre el lado derecho e izquierdo. No debe eliminarse la burbuja de aire contenida en la jeringa. Durante la inyección, debe mantenerse sujeto el pliegue de la piel.

En hemodiálisis, la dosis de innohep debe administrarse en la línea arterial del dializador o intravenosamente. El dializador puede cebarse con 500 – 1.000 ml de solución salina isotónica (9 mg/ml) conteniendo 5.000 UI anti-Xa de innohep por litro.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes o presencia de trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina (ver sección 4.4).

Hemorragia mayor activa o condiciones que predisponen a una hemorragia mayor. Una hemorragia mayor se define como aquella que cumple alguno de los tres siguientes criterios:

- que ocurre en una zona u órgano crítico (por ejemplo, intracraneal, intra-espinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular o pericárdica, intrauterina o intramuscular con síndrome compartimental,
- que causa una disminución en los niveles de hemoglobina de 20 g/l (1,24 mmol/l) o más, o
- que precisa de una transfusión de dos o más unidades de sangre completa o concentrado de hematíes.

Endocarditis séptica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anestesia neuroaxial

Se recomienda precaución en pacientes tratados con dosis profilácticas de innohep sometidos a anestesia neuroaxial o a punción lumbar debido al riesgo de aparición de hematomas espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Deben esperarse al menos 12 horas entre la administración de la última dosis de profilaxis y la inserción de la aguja o catéter. En técnicas continuas, debe esperarse un periodo de tiempo similar antes de retirar el catéter. Además, no se restablecerá el tratamiento con innohep hasta que hayan transcurrido al menos 4-6 horas desde la anestesia espinal o la retirada del catéter. Debe extremarse la vigilancia de los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico.

Hemorragia

Se recomienda precaución cuando innohep se administra a pacientes con riesgo de hemorragia. Ver sección 4.3 cuando deba tratarse a pacientes con riesgo de hemorragia mayor. Debe evitarse o monitorizarse estrechamente la administración conjunta con medicamentos que afectan a la función plaquetaria o al sistema de la coagulación (ver sección 4.5).

Inyecciones intramusculares

innohep no debe administrarse intramuscularmente debido al riesgo de hematoma. Debe evitarse la administración simultánea de inyecciones intramusculares debido al riesgo de hematoma.

Trombocitopenia inducida por heparina

Debe realizarse un recuento de plaquetas antes de iniciarse el tratamiento y periódicamente a continuación, debido al riesgo de trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina. Debe suspenderse el tratamiento con innohep en pacientes que desarrollen una trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina (ver secciones 4.3 y 4.8). El recuento de plaquetas se normalizará habitualmente transcurridas de 2 a 4 semanas, una vez suspendido el tratamiento.

Hiperpotasemia

Los medicamentos con heparina pueden dar lugar a una supresión de la secreción adrenal de aldosterona, dando lugar a hiperpotasemia. Factores de riesgo incluyen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, existencia previa de una acidosis metabólica, niveles plasmáticos elevados de potasio previos al tratamiento, tratamiento concomitante con fármacos que pueden elevar los niveles de potasio en sangre y tratamiento a largo plazo con innohep. En pacientes de riesgo, deben determinarse los niveles de potasio antes de iniciarse el tratamiento con innohep y controlarse regularmente a lo largo del mismo. La hiperpotasemia relacionada con la administración de heparina es usualmente reversible una vez finalizado el tratamiento, aunque puede ser necesario considerar otro tipo de abordaje (por ejemplo, disminuir la

ingesta de potasio, suspender la administración de otros medicamentos que afecten a los niveles de potasio), si se considera que el tratamiento con innohep es indispensable.

Válvulas cardíacas protésicas

Se han notificado fracasos terapéuticos en pacientes con válvulas cardíacas protésicas tratados con dosis anticoagulantes completas de innohep y otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la utilización de innohep en esta población de pacientes.

Insuficiencia renal

No se recomienda la utilización en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto ya que no se ha establecido una posología en esta población. La evidencia disponible demuestra que no se produce acumulación en pacientes con unos niveles de aclaramiento de creatinina de hasta 20 ml/minuto. Cuando se requiera en estos pacientes, la administración de innohep puede realizarse monitorizando estrechamente la actividad anti-Xa, si el beneficio compensa el riesgo (ver sección 4.2). Aunque la monitorización de la actividad anti-Xa sigue siendo un valor poco predictivo del riesgo hemorrágico, es la medida más adecuada de los efectos farmacodinámicos de innohep.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son más proclives a presentar una función renal disminuida (ver sección 4.4: Insuficiencia renal); por ello, debe tenerse precaución cuando se prescribe innohep a pacientes de edad avanzada.

Intercambiabilidad

Las heparinas de bajo peso molecular no deben intercambiarse debido a las diferencias en la farmacocinética y en su actividad biológica. El cambio a una heparina de bajo peso molecular alternativa, especialmente en tratamientos prolongados, debe realizarse con especial precaución y deben respetarse las normas de dosificación específicas de cada una de ellas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto anticoagulante de innohep puede potenciarse por otros fármacos que afectan al sistema de la coagulación, tales como aquellos que inhiben la función plaquetaria (por ejemplo: ácido acetil salicílico y otros fármacos antiinflamatorios no-esteroides), agentes trombolíticos, antagonistas de la vitamina K, proteína C activada, inhibidores directos de los factores Xa y IIa. Tales combinaciones deben evitarse o monitorizarse estrechamente (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El tratamiento con anticoagulantes de mujeres embarazadas debe realizarse bajo la supervisión de un especialista.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (más de 2.200 embarazos) que indican que tinzaparina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Tinzaparina no atraviesa la placenta. innohep puede utilizarse durante todos los trimestres del embarazo, si está clínicamente indicado.

Anestesia epidural:

La administración de dosis de tratamiento de innohep (175 UI/kg) está contraindicada en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial, debido al riesgo de hematoma espinal. Por ello, la anestesia epidural en mujeres embarazadas debe practicarse siempre una vez ha transcurrido un mínimo de 24 horas desde la administración de la última dosis de tratamiento de innohep. Las dosis de profilaxis pueden administrarse siempre que se dejen transcurrir un mínimo de 12 horas entre la última administración de innohep y la colocación de la aguja o catéter.

Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas:

Se han notificado fallos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas tratadas con dosis anticoagulantes completas de innohep y otras heparinas de bajo peso molecular. No puede recomendarse el uso de innohep en esta población.

Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran que la excreción de innohep en leche materna es mínima.

Se desconoce si tinzaparina se excreta en la leche materna. Aunque la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es improbable, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. En pacientes de riesgo, la incidencia de tromboembolismo venoso es particularmente alta durante las primeras seis semanas posteriores al parto. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con innohep tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de ensayos clínicos con innohep sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de innohep sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante..

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son episodios hemorrágicos, anemia secundaria a la hemorragia y reacciones en el lugar de inyección.

La hemorragia puede presentarse en cualquier órgano y tener diversos grados de gravedad. Pueden darse complicaciones, especialmente si se administran altas dosis. Aunque las hemorragias mayores son poco frecuentes, en algunas ocasiones se han comunicado casos de muerte o invalidez permanente.

La trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina se manifiesta principalmente en los 5 a 14 días después de recibir la primera dosis. Además, se ha descrito una forma de presentación precoz en pacientes previamente expuestos a heparina. La trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina puede estar asociada con trombosis arterial y venosa. El tratamiento con innohep debe interrumpirse en todos los casos de trombocitopenia inducida por heparina (ver sección 4.4).

innohep puede causar hiperpotasemia debida a un hipoaldosteronismo en raras ocasiones. Los pacientes de riesgo incluyen aquellos que padecen diabetes mellitus o insuficiencia renal (ver sección 4.4).

A veces pueden producirse reacciones alérgicas graves. Éstas incluyen casos raros de necrosis cutánea, erupción cutánea tóxica (p. ej. síndrome de Stevens-Johnson), angioedema y anafilaxis. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente ante la más ligera sospecha de dichas reacciones graves.

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en el análisis combinado de los datos procedentes de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas se enumeran siguiendo la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA y las reacciones adversas individuales se enumeran comenzando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Anemia (incl. disminución de los niveles de hemoglobina)
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Trombocitopenia (tipo I) (incl. disminución en el recuento de plaquetas)
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Hipersensibilidad
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Hiperpotasemia
Trastornos vasculares	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Hemorragia Hematoma
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Moratoses, equimosis y púrpura
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (incl. aumento en los niveles de transaminasas, ALT, AST y GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Dermatitis (incl. dermatitis alérgica y bullosa) Erupción cutánea Prurito
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Erupción cutánea tóxica (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson) Necrosis cutánea Angioedema Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Osteoporosis (relacionada con tratamientos a largo plazo)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Reacciones en el lugar de inyección (incl. hematoma en el lugar de inyección, hemorragia, dolor, prurito, nódulos, eritema y extravasación)

Población pediátrica

Se dispone de información limitada, procedente de un estudio y datos de postcomercialización, que indica que el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes es comparable al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

La hemorragia es la complicación principal de una sobredosis. Debido a la relativamente corta vida media de innohep (ver sección 5.2), las hemorragias menores pueden controlarse de manera conservadora tras la suspensión del tratamiento. Las hemorragias graves pueden requerir la administración del antídoto protamina sulfato. Los pacientes deben monitorizarse estrechamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: grupo heparinas, código ATC: B01AB10

Mecanismo de acción

La tinzaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular de origen porcino con una relación anti-Xa/anti-IIa entre 1,5 y 2,5. La tinzaparina sódica se obtiene mediante despolimerización enzimática de la heparina convencional no fraccionada. Como la heparina convencional, la tinzaparina sódica actúa como anticoagulante potenciando la inhibición de la antitrombina III sobre los factores de la coagulación activados, principalmente el factor Xa.

La actividad biológica de tinzaparina sódica está estandarizada frente al “Estándar Internacional para Heparinas de Bajo Peso Molecular” vigente y se expresa en unidades internacionales (UI) anti-Xa.

La actividad anti-Xa de tinzaparina sódica es no inferior a 70 y no superior a 120 UI/mg. La actividad anti-IIa de tinzaparina sódica es de aproximadamente 55 UI/mg. El peso molecular medio de la tinzaparina sódica es de aproximadamente 6.500 daltons.

Efectos farmacodinámicos

La tinzaparina presenta una alta actividad antitrombina (anti-IIa), una baja relación anti-Xa/anti-IIa y una potencia de inhibición de la formación de trombina casi idéntica a la de la heparina no fraccionada. Además de su actividad anti-Xa/IIa, se ha identificado en pacientes la inducción del inhibidor de la vía del factor tisular.

Eficacia clínica y seguridad

Profilaxis del tromboembolismo venoso en intervenciones quirúrgicas de riesgo moderado

En un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se incluyó a 1290 pacientes a quienes se les practicó una intervención de cirugía general, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron o bien una de las dos dosis de tinzaparina (2500 UI; $n = 431$ o 3500 UI; $n = 430$), o bien una dosis en bolo de 5000 UI de heparina ($n = 429$), para prevenir la trombosis venosa profunda (TVP). El tipo de cirugía fue mayoritariamente abdominal (71 %), ginecológica (13 %) y urológica (10 %), y el 57 % de todos los pacientes tenían más de 60 años. Los tratamientos se administraron por vía subcutánea 2 horas antes de la cirugía y se continuaron durante 7 a 10 días; los pacientes que requirieron profilaxis a largo plazo continuaron con heparina después de los 10 días. La incidencia de TVP antes del día 8 fue del 3,7 % (2500 UI), del 1,6 % (3500 UI) y del 1,6 % (heparina). Durante el periodo de seguimiento de 1 mes, la incidencia de trombosis venosa superficial o profunda fue significativamente mayor en el grupo con una dosis de 2500 UI de tinzaparina (6 %) que en el grupo con una dosis de 3500 UI (2,6 %) y en el de la heparina (3,5 %). Los distintos tipos de hemorragia se dieron en aproximadamente el 10 % de los pacientes de cada grupo durante la estancia hospitalaria y en el 3 % desde el alta y durante el mes posterior, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en intervenciones quirúrgicas de alto riesgo

En un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyó a 440 pacientes que se sometieron a una cirugía de reemplazo total de cadera, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos que recibieron enoxaparina (4000 UI una vez al día) o tinzaparina (4500 UI una vez al día) durante 15 días; la primera inyección se administró 12 horas antes de la intervención quirúrgica. La incidencia de TVP fue del 20,1 % (44/219) en los pacientes que habían recibido enoxaparina y del 21,7 % (48/221) en los que habían recibido tinzaparina. El 10,5 % (23/219) de los pacientes que había recibido enoxaparina y el 9,5 % (21/221) de los que habían recibido tinzaparina presentaron TVP proximal. Solo se observó hemorragia grave en relación con la herida quirúrgica (4 pacientes en el grupo de la enoxaparina y 2 en el grupo de la tinzaparina). Se produjeron hemorragias no graves en 21 pacientes del grupo de la enoxaparina y en 13 del grupo de la tinzaparina.

Profilaxis en pacientes en hemodiálisis

En un estudio abierto a largo plazo con 52 pacientes que incluyó 1429 sesiones de hemodiálisis, se observó trombosis mínima o nula en el 92,8 % (1326/1429) y un efecto anticoagulante satisfactorio en el 96 % (1370/1427) de las sesiones cuando se administró tinzaparina como dosis en bolo única. La dosis media de tinzaparina fue de 2139 UI durante las primeras sesiones y de 2186 UI durante las últimas sesiones del estudio. Se observaron hemorragias en la piel o las mucosas en el 1,9 % (27/1408) de las sesiones de diálisis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad absoluta, basada en la actividad anti-Xa tras administración subcutánea, es de aproximadamente un 90% y la actividad máxima se alcanza a las 4-6 horas. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 3,7 horas.

Tinzaparina sódica sufre un metabolismo menor en el hígado mediante despolimerización y se excreta a través de los riñones en forma inalterada o casi inalterada.

Poblaciones de pacientes especiales

Mujeres embarazadas

Se ha estudiado la farmacocinética de tinzaparina en mujeres embarazadas. Los datos de la monitorización farmacocinética secuencial de 55 mujeres embarazadas sugieren que las propiedades farmacocinéticas no difieren en relación a mujeres no gestantes.

Insuficiencia renal

La tinzaparina tiene un peso molecular medio alto, y existe evidencia de estudios clínicos y preclínicos de una eliminación no renal significativa de la tinzaparina.

La vida media observada de una inyección intravenosa en bolo que se administró a pacientes en diálisis fue de unas 2,5 horas, más corta que la de una dosis administrada por vía subcutánea a voluntarios sanos (unas 3,7 horas).

En un estudio farmacocinético comparativo, aleatorizado y abierto, se investigó si se producía acumulación después de dosis profilácticas diarias repetidas de tinzaparina (4500 UI) o enoxaparina (4000 UI) durante 8 días en pacientes de edad avanzada (>75 años) con insuficiencia renal (AcCr: de 20 a 50 ml/min) y peso corporal <65 kg. Se incluyó a 55 pacientes en el análisis. La actividad anti-Xa media aumentó significativamente en el grupo de la enoxaparina (de 0,55 el día 1 a 0,67 el día 8; $p < 0,001$), pero no en el grupo de la tinzaparina (de 0,44 el día 1 a 0,46 el día 8; $p = 0,296$). No se produjeron acontecimientos de TEV. Se produjeron cinco casos de hemorragia, dos de los cuales fueron graves, en el grupo de la tinzaparina y cuatro casos de hemorragia, uno de los cuales fue grave, en el grupo de la enoxaparina.

En un estudio prospectivo observacional y multidosis se evaluó la bioacumulación de la tinzaparina. En el estudio se incluyó a 28 pacientes hospitalizados con una tasa de filtración glomerular estimada ≤ 30 ml/min/1,73 m² (TFGe media al inicio del estudio de 20 ml/min/1,73 m²) a quienes se prescribió tinzaparina para la profilaxis de la trombosis no quirúrgica. Los pacientes recibieron 3500 UI una vez al día, con una disminución a 2500 UI una vez al día si su peso corporal era <40 kg, o un aumento a 4500 UI una vez al día si su IMC era ≥ 30 kg/m². Las mediciones del pico medio de las concentraciones de anti-Xa (intervalo) a las 4 horas fueron: el día 2, 0,07 UI/ml (0-0,24); el día 5, 0,11 UI/ml (0,07-0,25) y el día 8, 0,09 UI/ml (0,07-0,31). No hubo un aumento estadísticamente significativo en las concentraciones máximas de anti-Xa a lo largo del tiempo entre el día 2 y el día 5. El intervalo de variación para las concentraciones máximas de anti-Xa fue similar al de los datos publicados previamente para pacientes con actividad renal normal que se habían sometido a una intervención quirúrgica y que habían recibido 3500 UI de tinzaparina. Todas las concentraciones máximas de anti-Xa permanecieron por debajo de 0,4 UI/ml, y las concentraciones mínimas de anti-Xa no fueron detectables, lo que indica la ausencia de bioacumulación. Ningún paciente experimentó complicaciones trombóticas ni episodios hemorrágicos graves.

Población pediátrica

Datos preliminares sobre la utilización de tinzaparina sugieren que los niños más pequeños, incluyendo recién nacidos y lactantes, eliminan la tinzaparina más rápido y por ello, puede que requieran dosis más elevadas que niños mayores. No obstante, los datos no son suficientes para permitir una recomendación posológica, véase 4.2.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En general la heparina y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son solo ligeramente tóxicas y ello es aplicable también a tinzaparina sódica. El efecto más importante observado en los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, toxicidad sobre la reproducción y mutagenicidad, es la hemorragia causada por la administración de dosis muy elevadas.

Después de la administración intramuscular de heparinas de bajo peso molecular en animales, se observó un hematoma necrotizante. En un estudio de 12 meses de duración en ratas se observaron efectos de osteoporosis. Estudios en ratas y conejos no han evidenciado un potencial teratógeno para las heparinas de bajo peso molecular a dosis de hasta 25 mg/kg de peso. Los fetos que fueron expuestos prenatalmente a 10 mg/kg de peso corporal presentaban un peso corporal más bajo que los controles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tinzaparina sódica 10.000 UI anti-Xa/ml en jeringas precargadas de 0,5 ml de capacidad, provistas de un capuchón protector para las agujas, un émbolo y un dispositivo de seguridad, conteniendo:

0,25 ml (2.500 UI anti Xa)
0,35 ml (3.500 UI anti Xa)
0,45 ml (4.500 UI anti Xa)

Envases conteniendo 2,10 y 50 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK - 2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

innohep 2.500 UI anti-Xa/0,25 ml solución inyectable en jeringas precargadas, N° de Registro: 77.338
innohep 3.500 UI anti-Xa/0,35 ml solución inyectable en jeringas precargadas, N° de Registro: 77.339
innohep 4.500 UI anti-Xa/0,45 ml solución inyectable en jeringas precargadas, N° de Registro: 77.340

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2024