FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

innohep 8.000 UI anti-Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 10.000 UI anti-Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 12.000 UI anti-Xa/0,6 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 14.000 UI anti-Xa/0,7 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 16.000 UI anti-Xa/0,8 ml solución inyectable en jeringas precargadas
innohep 18.000 UI anti-Xa/0,9 ml solución inyectable en jeringas precargadas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

20.000 UI anti-Xa/ml de tinzaparina sódica en jeringas precargadas.

Tinzaparina sódica 8.000 UI anti-Xa/0,4 ml de solución inyectable
Tinzaparina sódica 10.000 UI anti-Xa/0,5 ml de solución inyectable
Tinzaparina sódica 12.000 UI anti-Xa/0,6 ml de solución inyectable
Tinzaparina sódica 14.000 UI anti-Xa/0,7 ml de solución inyectable
Tinzaparina sódica 16.000 UI anti-Xa/0,8 ml de solución inyectable
Tinzaparina sódica 18.000 UI anti-Xa/0,9 ml de solución inyectable

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Metabisulfito de sodio (1,83 mg/ml) y sodio (hasta 40 mg/ml).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringas precargadas.

Jeringa de 1 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

Tratamiento de la trombosis venosa y la enfermedad tromboembólica incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en adultos.

Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.

En algunos pacientes con embolia pulmonar (por ejemplo, aquellos con inestabilidad hemodinámica grave) puede estar indicado un tratamiento alternativo como cirugía o trombolisis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento en adultos
175 UI anti-Xa/kg de peso corporal administradas subcutáneamente una vez al día, durante al menos 6 días y hasta que se haya establecido una anticoagulación oral adecuada.

Tratamiento prolongado en pacientes con cáncer activo
175 UI anti-Xa/ kg de peso corporal administradas subcutáneamente una vez al día, durante un periodo de tratamiento recomendado de 6 meses. Debe evaluarse el beneficio de un tratamiento anticoagulante continuado durante más de 6 meses.

Anestesia neuraxial
La administración de dosis de tratamiento de innohep (175 UI/kg) está contraindicada en pacientes sometidos a anestesia neuraxial, ver sección 4.3. Si se programa una anestesia neuraxial, el tratamiento con innohep debe suspenderse al menos 24 horas antes de practicarse la anestesia. El tratamiento con innohep no se reestablecerá hasta que hayan transcurrido al menos 4-6 horas desde la administración de la anestesia espinal o desde la retirada del catéter

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 evaluarse la función renal utilizando una fórmula basada en la creatinina sérica 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/min. Cuando se requiera en estos pacientes, el tratamiento con innohep puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa, si el beneficio compensa el riesgo (Ver sección 4.4: Insuficiencia renal). En esta situación, la dosis de innohep debe ajustarse, si es necesario, en base a la actividad anti-factor Xa. Si el nivel de actividad anti-factor Xa está por debajo o por encima del rango deseado, la dosis de innohep debe incrementarse o reducirse respectivamente, y debe repetirse la determinación de la actividad anti-factor Xa después de 3-4 administraciones de la dosis ajustada. Este ajuste de dosis debe repetirse hasta alcanzar el nivel de actividad anti-factor Xa deseado. Como guía, los valores medios a las 4-6 horas de la administración en voluntarios sanos y pacientes sin insuficiencia renal grave se sitúan entre 0,5 y 1,5 UIanti factor Xa/ml. Las determinaciones de la actividad anti factor Xa se realizaron mediante un ensayo cromogénico.

Pacientes de edad avanzada
innohep debe utilizarse en pacientes de edad avanzada a las dosis recomendadas. 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

La administración es por inyección subcutánea. La inyección subcutánea puede realizase en la zona abdominal, la parte exterior de los muslos, la parte inferior de la espalda o la parte superior de las piernas o 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.

Las dosis se administran en incrementos de 1.000 UI, facilitados por la graduación en 0,05 ml de las jeringas. La dosis calculada, basada en el peso corporal del paciente, debe redondearse de esta manera, al alta o a la baja, según sea adecuado. Si es necesario, debe desecharse el exceso de volumen para conseguir la dosis adecuada antes de la inyección subcutánea.

Guía para una dosificación adecuada para diferentes pesos corporales – 175 UI/kg de peso corporal, para administración subcutánea una vez al día			
	Kg*	Unidades internacionales (UI)	Volumen inyección (ml)
20.000 UI anti-Xa/ml en jeringas graduadas	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

*Para pacientes con un peso <32 kg o >105 kg, debe utilizarse el mismo cálculo que el indicado anteriormente para establecer la dosis/volumen adecuados.

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:
a) 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),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

b) que causa una disminución en los niveles de hemoglobina de 20 g/l (1,24 mmol/l) o más, o
c) que precisa de una transfusión de dos o más unidades de sangre completa o concentrado de hematíes.

Endocarditis séptica

La administración de dosis de tratamiento de innohep (175 UI/kg) está contraindicada en pacientes sometidos a anestesia neuraxial. El tratamiento con innohep deberá suspenderse al menos 24 horas antes de practicarse una anestesia neuraxial programada. El tratamiento con innohep no se reestablecerá hasta que hayan transcurrido al menos 4-6 horas desde la administración de la anestesia espinal o desde la retirada del catéter. Los pacientes deben controlarse estrechamente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 controlarse 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
Debido al riesgo de trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina, debe realizarse un recuento de plaquetas antes de iniciarse el tratamiento y periódicamente a continuación. 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 entre 2 y 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.
La monitorización periódica del recuento de plaquetas también debe realizarse en tratamientos prolongados de la trombosis asociada al cáncer, especialmente durante el primer mes, teniendo en cuenta que el cáncer y sus tratamientos, tales como la quimioterapia, también pueden causar trombocitopenia..

Hiperpotasemia
Los medicamentos que contienen 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 conjunto con fármacos que pueden elevar los niveles plasmáticos de potasio y tratamiento a largo plazo con innohep. En pacientes de riesgo, deben medirse 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 cardiacas protésicas
Se han notificado fracasos terapéuticos en pacientes con válvulas cardiacas 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, el tratamiento con innohep puede emplearse 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 disminución de la función renal (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
innohep contiene metabisulfito de sodio, por ello puede producir en raras ocasiones reacciones alérgicas graves y broncoespasmo. innohep deberá utilizarse con precaución en pacientes con asma.

Este medicamento contiene hasta 40 mg de sodio por ml, equivalente a 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto anticoagulante de innohep puede verse potenciado 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 antiinflamatorios no-esteroideos), 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 feto/neonatal. Tinzaparina no atraviesa la placenta. innohep puede utilizarse durante todos los trimestres del embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

Anestesia epidural:
La administración de dosis de tratamiento de innohep (175 UI/kg) está contraindicada en pacientes sometidos a anestesia neuraxial, debido al riesgo de hematoma espinal. Por ello, la anestesia epidural en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiacas protésicas:
Se han notificado fracasos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas tratadas 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.

Lactancia

Los datos obtenidos en animales indican que la excreción de innohep en la 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 elevada durante las primeras seis semanas después del 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 de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas 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 notificado casos de muertes 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ≥ 1/10
Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras <1/10.000

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Anemia (incl. disminución de los niveles de hemoglobina)
Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Trombocitopenia (tipo I) (incl. disminución en el recuento de plaquetas)
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Trombocitopenia (tipo II) inducida por heparina Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Hipersensibilidad
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Hiperpotasemia
Trastornos vasculares	
Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Hemorragia Hematoma
Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Moratones, equimosis y púrpura
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes ≥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 ≥1/1.000 a < 1/100	Dermatitis (incl. dermatitis alérgica y bullosa) Erupción cutánea Prurito
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Erupción cutánea tóxica (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson) Necrosis cutánea Angioedema Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Osteoporosis (relacionada con tratamientos a largo plazo)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Reacciones en el lugar de inyección (incl. hematoma en el lugar de inyección,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	hemorragia, dolor, prurito, nódulos, eritema y extravasación)

Pacientes con cáncer sometidos a un tratamiento prolongado
En un ensayo clínico con pacientes con cáncer, sometidos a un tratamiento prolongado (6 meses) con innohep, la frecuencia global de reacciones adversas observadas fue comparable a la observada en otros pacientes tratados con innohep. Generalmente los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo hemorrágico, lo que además se ve influenciado por una edad más avanzada, comorbilidades, intervenciones quirúrgicas y medicaciones concomitantes. Por ello, y como era de esperar, la incidencia de eventos hemorrágicos fue superior a la observada previamente en tratamientos a corto plazo, y similar a los porcentajes observados con la utilización prolongada de anticoagulantes en pacientes con cáncer.

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

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 la tinzaparina sódica se estandariza 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 la 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda aguda y la embolia pulmonar

En un estudio clínico doble ciego, se comparó la tinzaparina (175 UI/kg por vía subcutánea una vez al día) con heparina en dosis ajustada administrada mediante infusión intravenosa continua para el tratamiento inicial de pacientes con trombosis venosa proximal. Todos los pacientes iniciaron tratamiento anticoagulante oral con warfarina el día 2 y recibieron tratamiento con tinzaparina o heparina durante un mínimo de seis días. Seis de los 213 pacientes que recibieron tinzaparina (2,8 %) y 15 de los 219 pacientes que recibieron heparina (6,9 %) tuvieron un episodio de tromboembolismo venoso recurrente (TEV) (p = 0,07) durante el periodo de seguimiento de 3 meses del estudio. Uno de los pacientes que recibieron tinzaparina (0,5 %) y 11 de los pacientes que recibieron heparina (5,0 %) presentaron hemorragias graves que se determinó que estaban asociadas con el tratamiento inicial, lo que corresponde a una reducción del riesgo del 91 % (p = 0,006). Hubo 10 muertes en el grupo de la tinzaparina (4,7 %) y 21 en el grupo de la heparina (9,6 %), lo que corresponde a una reducción del riesgo del 51 % (p = 0,049).

En un estudio sin enmascaramiento (THESEE), se aleatorizó a 612 pacientes con embolia pulmonar sintomática para recibir tinzaparina (175 UI/kg por vía subcutánea una vez al día) o heparina intravenosa en dosis ajustada durante los 8 primeros días de tratamiento. Los días 1-3 se introdujo tratamiento anticoagulante por vía oral y se administró durante un mínimo de 3 meses. Teniendo en cuenta un criterio de valoración combinado (TEV recurrente, hemorragia grave y muerte), 9 de 308 pacientes del grupo de la heparina (2,9 %) y 9 de 304 pacientes del grupo de la tinzaparina (3,0 %) habían alcanzado al menos un criterio de valoración el día 8 (diferencia absoluta: −0,1 %; IC del 95 %: de −2,7 a 2,6).

Tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda aguda y la embolia pulmonar

En un subanálisis («Main-LITE cancer») de un estudio clínico aleatorizado y abierto, se comparó la tinzaparina (175 UI/kg por vía subcutánea una vez al día) con la warfarina durante 3 meses de tratamiento en pacientes con trombosis venosa proximal. De los 200 pacientes que tenían cáncer (100 pacientes en cada grupo), hubo más casos de TEV recurrente después de 12 meses en el grupo de la warfarina (16 %) que en el grupo de la tinzaparina (7 %) (diferencia absoluta: −9,0; IC del 95 %: de −21,7 a −0,7). Durante 3 meses, se comunicaron casos de hemorragia grave en el 7 % de los pacientes de ambos grupos. Al cabo de un año, la mortalidad fue del 47 % en ambos grupos.

En un estudio aleatorizado y abierto de 241 pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) proximal aguda, 69 de los cuales tenían cáncer, se comparó la tinzaparina (175 UI/kg por vía subcutánea una vez al día) con un antagonista de la vitamina K (AVK) por vía oral durante 6 meses de tratamiento para la TVP. En los pacientes con cáncer, la incidencia de TEV recurrente fue menor en el grupo de la tinzaparina (2/36 [5,5 %]) que en el del AVK (7/33 [21,2 %]). En el grupo de la tinzaparina hubo un caso de hemorragia grave, y tres en el grupo del AVK.

En un estudio clínico comparativo, abierto y aleatorizado (CATCH), se compararon la eficacia y la seguridad de la tinzaparina con las de la warfarina después de 6 meses de tratamiento para la TVP aguda sintomática o la embolia pulmonar en pacientes con cáncer activo. El estudio incluyó a 900 pacientes con actividad renal correspondiente a un aclaramiento de creatinina (AcCr) de hasta 20 ml/min. No se incluyó

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en el estudio a aquellos pacientes cuyo recuento de plaquetas era inferior a 50 × 10^9/l. Los pacientes del grupo de la tinzaparina recibieron inyecciones de dosis completa de tinzaparina (175 UI/kg por vía subcutánea) una vez al día durante todo el periodo de tratamiento (6 meses) y se compararon con los pacientes que recibieron tinzaparina una vez al día durante 5 a 10 días, seguida de warfarina en dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 6 meses. Un comité que desconocía la asignación de los tratamientos evaluó los resultados de la eficacia (TVP en las extremidades inferiores y embolia pulmonar) y los resultados de la seguridad (episodios hemorrágicos, trombocitopenia inducida por heparina y muerte). Se produjo TEV recurrente en 31 de 449 pacientes del grupo de la tinzaparina y en 45 de 451 pacientes del grupo de la warfarina (incidencia acumulada a los 6 meses: 7,2 % para la tinzaparina y 10,5 % para la warfarina; cociente de riesgo [(HR]: 0,65; IC del 95% : 0,41-1,03; *p* = 0,07). Presentaron TVP sintomática 12 pacientes del grupo de la tinzaparina y 24 pacientes del grupo de la warfarina (HR: 0,48; IC del 95%: 0,24-0,96; *p* = 0,04). No hubo diferencias significativas en los episodios hemorrágicos graves (HR: 0,89; IC del 95 %: 0,40-1,99; *p* = 0,77) ni en la mortalidad por cualquier causa (1,08; IC del95 %: 0,85-1,36; *p* = 0,54), pero por otro lado hubo una reducción estadísticamente significativa del riesgo de hemorragias clínicamente relevantes no graves en el grupo de la tinzaparina en comparación con el grupo de la warfarina (HR: 0,58; IC del 95 %: 0,40-0,84; *p* = 0,004).

En un análisis secundario preespecificado del estudio CATCH, en el que se utilizaron resultados competitivos para un análisis de regresión del tiempo transcurrido hasta la primera hemorragia clínicamente relevante (HCR; acontecimientos graves y clínicamente relevantes, no graves), el riesgo de presentar al menos un acontecimiento de HCR durante el estudio de 6 meses fue significativamente menor en el grupo de la tinzaparina (*n* = 60/449) que en el grupo de la warfarina (*n* = 78/451), CRI: 0,64; IC del 95 %: 0,45-0,89; *p* = 0,009. Las tasas de incidencia acumulada de HCR en los dos grupos difirieron casi de inmediato y continuaron mostrando un beneficio para los pacientes que recibieron tinzaparina durante el periodo de tratamiento de seis meses (ver figura 1). En un análisis multivariante para todos los grupos de tratamiento, se constató que el riesgo de HCR aumenta con la edad (>75 años) (HR 1,83) y con la presencia de neoplasia maligna intracraneal (HR 1,97).

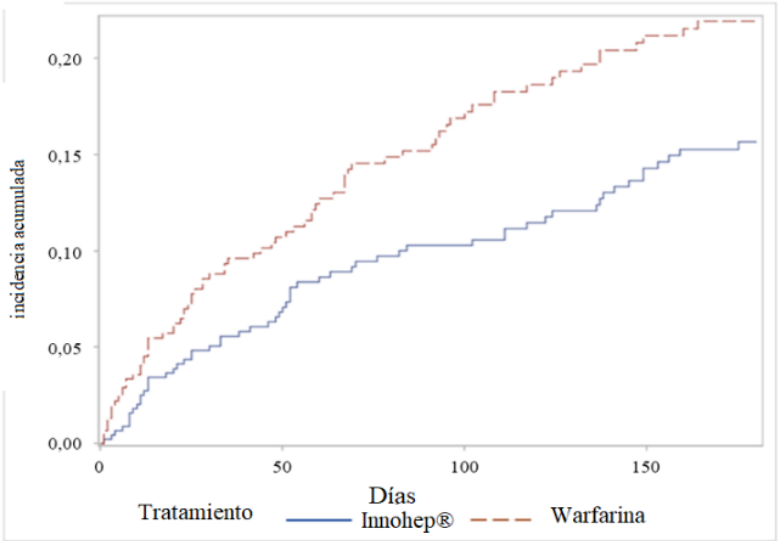

Figura 1
En un análisis secundario del estudio CATCH, se evaluó el efecto de la insuficiencia renal (IR, definida como tasa de filtración glomerular [TFG] <60 m/min/1,73 m^2) en función de la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis asociada al cáncer. La población de estudio para este análisis incluyó a 864 pacientes (96 %) para los que se disponía de un valor de TFG de un laboratorio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

central en el momento de la aleatorización. De estos, 131 pacientes (15 %) tenían insuficiencia renal inicial (69 en el grupo de la tinzaparina y 62 en el grupo de la warfarina). La insuficiencia renal en los pacientes con trombosis asociada al cáncer que recibían tratamiento anticoagulante se asoció con un aumento estadísticamente significativo de TEV recurrente y hemorragia grave, pero no se observó ningún aumento significativo de las hemorragias clínicamente relevantes (HCR) ni de la mortalidad. El tratamiento a largo plazo con tinzaparina con la dosis terapéutica completa, sin ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal, no aumentó la incidencia de TEV recurrente, HCR, hemorragia grave ni mortalidad en comparación con la warfarina.

En un estudio clínico prospectivo y abierto («TICAT»), se incluyó a 247 pacientes con cáncer activo y TVP o embolia pulmonar de diagnóstico reciente. La duración media del tratamiento con tinzaparina (175 UI/kg por vía subcutánea una vez al día) fue de 15,6 (DE: 13,2) meses. La incidencia de TEV recurrente disminuyó durante el estudio del 4,5 % durante los primeros 6 meses (IC del 95 %: 2,2 %-7,8 %) al 1,1 % (IC del 95 %: 0,1 %-3,9 %) durante los meses 7 a 12 (p = 0,08). La incidencia de hemorragia clínicamente relevante fue del 0,9 % por paciente-mes (IC del 95 %: 0,5 %-1,6 %) durante los primeros 6 meses y del 0,6 % por paciente-mes (IC del 95 %: 0,2 %-1,4 %) durante los meses 7 al 12. Un paciente (0,4 %) falleció por embolia pulmonar recurrente y 2 pacientes (0,8 %) fallecieron por hemorragia.

Poblaciones de pacientes especiales

Población con insuficiencia renal

Se investigó el perfil de seguridad de la tinzaparina (175 UI/kg una vez al día) durante un máximo de 30 días en un estudio en el que participaron 200 pacientes ancianos hospitalizados con un AcCr >20 ml/min. Se midió periódicamente la actividad anti-Xa en el plasma. La media de edad fue de 85,2 años (intervalo: 70-102) y el AcCr medio fue de 51,2 ± 22,9 ml/min. Se sospechó que una muerte estuvo relacionada con el tratamiento anticoagulante. Se comunicaron tres episodios hemorrágicos graves (1,5 %). Se confirmó trombocitopenia inducida por heparina en 2 pacientes (1 %). No se observó correlación entre la actividad anti-Xa y el AcCr o la edad.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 prospectivo, se investigó si la tinzaparina (175 UI anti-Xa/kg por vía subcutánea una vez al día) se acumulaba durante 10 días de tratamiento en 30 pacientes hospitalizados mayores de 70 años que recibieron una dosis terapéutica para la tromboembolia aguda. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de anti-Xa y anti-IIa, así como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), antes de la primera inyección con la concentración máxima; es decir, 5 horas después de la segunda inyección (día 2) y en los días 5, 7 y 10. La edad media de los pacientes fue de 87 años (intervalo: 71-96 años), un peso corporal de 62,7 kg (intervalo: 38-90 kg) y un AcCr medio de 40,6 ± 15,3 ml/min (intervalo: 20-72 ml/min). Dado que ningún paciente presentó una actividad anti-Xa superior a 1,5 UI/ml, no se realizó ningún ajuste de la dosis. La concentración máxima promedio de anti-Xa fue de 0,66 ± 0,20 UI/ml (intervalo: 0,26-1,04) el día 2. No hubo un aumento progresivo en la actividad anti-Xa ni anti-IIa después del tratamiento diario repetido con tinzaparina durante 10 días. No se observó ninguna correlación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa y la edad, el peso o el AcCr. No se produjo ninguna hemorragia grave y no hubo complicaciones tromboembólicas ni muertes.

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, ver sección 4.2.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En general la heparina y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son sólo ligeramente tóxicas y ello es aplicable también a la 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 necrosante. 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 la heparina 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

Metabisulfito de sodio (E 223)
Hidróxido de sodio
Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

20.000 UI anti-Xa/ml de tinzaparina sódica en jeringas precargadas de 1 ml (graduadas), provistas de un capuchón protector para las agujas, un émbolo y de un dispositivo de seguridad, conteniendo:

0,4 ml (8.000 UI anti Xa)
0,5 ml (10.000 UI anti Xa)
0,6 ml (12.000 UI anti Xa)
0,7 ml (14.000 UI anti Xa)
0,8 ml (16.000 UI anti Xa)
0,9 ml (18.000 UI anti Xa)

Tamaños de envases: 2, 6, 10, 30, 50 y 100.

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 8.000 UI anti-Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas, Nº de Registro: 79.411
innohep 10.000 UI anti-Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas, Nº de Registro: 77.153
innohep 12.000 UI anti-Xa/0,6 ml solución inyectable en jeringas precargadas, Nº de Registro: 79.412
innohep 14.000 UI anti-Xa/0,7 ml solución inyectable en jeringas precargadas, Nº de Registro: 77.154
innohep 16.000 UI anti-Xa/0,8 ml solución inyectable en jeringas precargadas, Nº de Registro: 79.413
innohep 18.000 UI anti-Xa/0,9 ml solución inyectable en jeringas precargadas, Nº de Registro: 77.156

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios