RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INNOHEP 10.000 UI anti-Xa/ml solución inyectable en jeringas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa contiene 10.000 UI anti Xa/ml de tinzaparina sódica.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general u ortopédica.
- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.
- Prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo en los circuitos de hemodiálisis, en pacientes sin riesgo hemorrágico conocido.

4.2 Posología y forma de administración

Las diferentes heparinas de bajo peso molecular, no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de ellas.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes quirúrgicos:

Cirugía general en pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:

En el día de la intervención, 3.500 UI anti-Xa, subcutáneamente, dos horas antes de la operación y a continuación, 3.500 UI una vez al día durante 7 - 10 días.

Cirugía ortopédica en pacientes con riesgo elevado de tromboembolismo venoso:

En pacientes con un peso comprendido entre 60 y 90 kg, se administrará por vía subcutánea 4.500 UI anti-Xa, 12 horas antes de la intervención y a continuación 4.500 UI anti-Xa diariamente, durante el post-operatorio. En pacientes con un peso superior a 90 kg o inferior a 60 kg, o si la profilaxis comienza dos horas antes de la intervención, se administrarán 50 UI anti-Xa por kg de peso corporal como dosis inicial, seguidas de 50 UI anti-Xa por kg de peso corporal una vez al día. En ambos casos la duración del tratamiento será de 7 a 10 días.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:

La posología recomendada es de 3.500 UI anti-Xa/día en pacientes con riesgo moderado o 4.500 UI anti-Xa/día en pacientes con riesgo elevado, por vía subcutánea. La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico, siempre según criterio médico.

Prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo en los circuitos de hemodiálisis, en pacientes sin riesgo hemorrágico conocido:

INNOHEP se administra en bolo en la línea arterial del dializador (o intravenosamente) al inicio de la diálisis.

La dosis debe ajustarse individualmente teniendo en cuenta las características del paciente, así como las condiciones técnicas en las que se realiza la diálisis.

Dosis inicial recomendada en hemodiálisis

4.500 UI anti-Xa en bolo.

Ajuste de la dosis

Si se produce un efecto anticoagulante insuficiente (formación de coágulos en los captadores de burbujas) la dosis en bolo puede aumentarse, en las sucesivas sesiones de diálisis, en intervalos de 500 UI anti-Xa hasta alcanzar la dosis satisfactoria.

Si se produce un sangrado prolongado a nivel de la cánula, la dosis en bolo puede reducirse, en las sucesivas sesiones de diálisis, en intervalos de 500 UI anti-Xa hasta alcanzar la dosis satisfactoria.

La experiencia clínica que se posee con tinzaparina ha demostrado que se obtienen resultados satisfactorios en el 90% de los pacientes con dosis comprendidas entre 2.500 UI anti-Xa y 9.000 UI anti-Xa.

Cuando se utiliza la pauta posológica anterior, no es necesario añadir un anticoagulante a la solución salina utilizada para cebar el dializador.

Niños:

No existe experiencia de su uso en niños.

Forma de administración de la inyección subcutánea: Coger un pliegue de piel, sin presionar, entre los dedos pulgar e índice de una mano. Manteniendo este pliegue, insertar la aguja perpendicularmente al pliegue de la piel con la otra mano, es decir, en ángulo recto con la piel. Introducir cuidadosamente la aguja e inyectar lentamente la dosis necesaria en el tejido graso de la piel. Retirar la aguja después de la inyección y soltar la piel.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, heparinas o a alguno de los excipientes.
- Presencia o historia de trombocitopenia (tipo II) asociada a heparina.
- Hipertensión grave no controlada.
- Endocarditis séptica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Procesos hemorrágicos activos (úlceras gastroduodenales, hemorragias intracraneales o intraoculares u otros).
- Infarto cerebral hemorrágico.
- Diátesis hemorrágica (congénita o adquirida), deficiencia de factores de la coagulación y trombocitopenia grave.
- Cirugía que afecte al cerebro, médula espinal u ojos.
- Aborto inminente (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

INNOHEP debe administrarse con precaución a pacientes con:

- Insuficiencia renal o hepática.
Deben monitorizarse los niveles de actividad anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Historia de úlcera péptica u otras lesiones susceptibles de sangrar.
- Retinopatía o hemorragia vítrea.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparinas con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de una heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos doce horas. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural, debe extremarse la vigilancia del paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

Como precaución, se recomienda un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y a continuación, dos veces a la semana durante el tratamiento.

Se debe emplear con precaución en ancianos.

No debe administrarse por inyección intramuscular.

Debido al mayor riesgo de sangrado, la administración intramuscular de otros fármacos debe evitarse siempre que sea posible.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de medicamentos que actúan sobre la hemostasia, como por ejemplo, AINE's, ácido acetilsalicílico, salicilatos, antagonistas de la vitamina K, dipyridamol y dextrans, debe realizarse con precaución en pacientes tratados con INNOHEP.

La interacción de la heparina con la nitroglicerina administrada intravenosamente (que puede disminuir la eficacia de la heparina), no debe descartarse para la tinzaparina.

Los medicamentos que aumentan la concentración sérica de potasio solo deben ser administrados bajo estricto control médico.

4.6 Embarazo y lactancia

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

En un número limitado de mujeres embarazadas tratadas con tinzaparina (637), los datos obtenidos no mostraron un riesgo adicional durante el embarazo, o sobre la salud del feto o del recién-nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. En dos estudios clínicos, no se observó el paso de tinzaparina a través de la placenta. Los datos en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver Sección 5.3). Debe tenerse precaución a la hora de prescribir tinzaparina a mujeres embarazadas.

No existen datos disponibles relativos al periodo de lactancia.

Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas implantadas:

Se han comunicado fallos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas implantadas tratadas con dosis anticoagulantes completas de tinzaparina y otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la utilización de tinzaparina en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas implantadas.

Al no existir información clara sobre la dosificación, eficacia y seguridad en estas circunstancias, cualquier tentativa de anticoagular a estas pacientes deberá ser llevada a cabo solo por médicos con los debidos conocimientos y experiencia en esta área clínica, y únicamente si no se dispone de una alternativa más segura.

Esta contraindicado el tratamiento con INNOHEP en mujeres con riesgo de aborto inminente (ver sección 4.3).

La anestesia epidural durante el parto en mujeres embarazadas tratadas con dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular debe ser monitorizada por especialistas (ver sección 4.4).

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

Se ha empleado la terminología siguiente con el fin de clasificar las frecuencias de las reacciones adversas:

Muy frecuente >1/10

Frecuente	> 1/100 a <1/10
Poco frecuente	>1/1,000 a <1/100
Rara	>1/10,000 a <1/1,000
Muy rara	<1/10,000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente son episodios de sangrado, aumento reversible de los niveles de enzimas hepáticas, trombocitopenia reversible y diversos tipos de reacciones cutáneas.

Basándose en el conjunto de los resultados de estudios, de un programa de ensayos clínicos, que incluían a aproximadamente 6.000 pacientes, las reacciones locales tras la administración subcutánea, tales como irritación, hematomas y equimosis, se identificaron en aproximadamente un 16% de los pacientes. El riesgo de sangrado total fue de aproximadamente un 10%, mientras que el riesgo de sangrados mayores fue de aproximadamente un 0,8%. En aproximadamente un 8% de los pacientes se identificó un aumento reversible en los niveles de enzimas hepáticas y una trombocitopenia reversible en aproximadamente un 1% de los pacientes, siendo la incidencia de trombocitopenia grave del 0,13%.

- Trastornos vasculares

Frecuente: Hemorragias (piel, mucosas, heridas, gastro-intestinal, urogenital).

Pueden producirse complicaciones hemorrágicas, que pueden afectar a cualquier órgano, en particular cuando se administran altas dosis.

Se han comunicado casos raros de reacciones adversas graves a INNOHEP tales como hematoma epidural o subdural o hemorragia intracraneal. Estos hematomas han tenido como resultado final diferentes grados de deterioro neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han comunicado casos raros de hemorragia retroperitoneal y metrorragias.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Trombocitopenia (tipo I)

Raro: Trombocitopenia inducida por heparina (THI), probablemente de naturaleza inmunoalérgica (tipo II).

- Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Niveles elevados de transaminasas, gamma-GT, LDH y lipasas.

Estos aumentos son reversibles una vez se suspende la administración del fármaco.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Reacciones en el lugar de inyección.

Puede producirse irritación local en el lugar de inyección.

- Trastornos del sistema inmunológico

Raro: Reacciones alérgicas.

Raro: Angioedema.

Se han comunicado casos raros de reacciones anafilactoideas.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuente: Rash.
Raro: Urticaria.
Raro: Prurito.
Raro: Necrosis cutánea.

Se han notificado diversos tipos de rash, tales como rash eritematoso y maculopapular. Se han notificado casos raros de necrólisis epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.

- Trastornos del metabolismo y la nutrición
Muy raro: Puede producirse hipoaldosteronismo, asociado a hiperkalemia y acidosis metabólica (especialmente en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus).
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Muy raro: Priapismo.

Efectos de clase, aceptados como atribuibles a todos los compuestos de la clase:

- Se han notificado casos de pérdida transitoria de cabello y osteoporosis, relacionados con el tratamiento con heparina no fraccionada.

4.9 Sobredosis

Hemorragia es el signo y síntoma principal de sobredosis con tinzaparina. Si se produce hemorragia debe suspenderse el tratamiento con INNOHEP, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis.

En casos de hemorragia grave, la tinzaparina puede ser neutralizada con protamina. Después de la administración subcutánea de diferentes dosis de tinzaparina, la actividad anti-IIa se neutraliza hasta un 85% y la actividad anti-Xa hasta un 60% (47 - 74%), con la administración intravenosa de sulfato de protamina (1 mg por 100 UI anti-Xa de tinzaparina). Pueden ser necesarias dosis repetidas de protamina o una infusión continua.

Debe señalarse que la sobredosificación con protamina tiene un efecto anticoagulante por si mismo y que la protamina puede causar reacciones anafilácticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Tinzaparina
Código ATC: B 01 AB 10

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, 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 primer “Estándar Internacional para Heparinas de Bajo Peso Molecular” y se expresa en unidades internacionales (UI) anti-Xa.

La actividad anti-Xa de la tinzaparina sódica no es inferior a 70 y no superior a 120 UI/mg. La actividad anti-IIa de la tinzaparina sódica es de aproximadamente 55 UI/mg. El peso molecular medio de la tinzaparina sódica es de 6.500. El porcentaje de cadenas de peso molecular inferior a 2.000 es menor al 10%. El porcentaje de cadenas entre 2.000 y 8.000 oscila entre el 60,0 y el 72,0 % (media 66%). El porcentaje de cadenas de peso molecular por encima de 8.000 oscila entre el 22,0 y el 36,0 %.

En pacientes sometidos a hemodiálisis crónica intermitente, tratados con las dosis recomendadas, el valor medio de la actividad anti-Xa plasmática fue de 0,61 UI/ml, a las dos horas de la administración.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La actividad anti-Xa máxima se alcanza 4-6 horas después de la inyección subcutánea. La vida media de eliminación de la actividad anti-Xa tras inyección intravenosa es de aproximadamente 90 minutos. La biodisponibilidad de la actividad anti-Xa es del 90%. Debido a la prolongada semivida biológica de INNOHEP, es suficiente administrarlo una vez al día.

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

Se ha estudiado la farmacocinética de innohep® durante el embarazo. Los datos de la monitorización farmacocinética secuencial de 55 gestaciones sugieren que las propiedades farmacocinéticas no difieren en relación a pacientes no gestantes. Se observó una leve, aunque no estadísticamente significativa, disminución de los niveles anti-Xa a medida que avanzaba la gestación. Se recomienda la monitorización de los niveles máximos anti-Xa durante las 4 horas siguientes a la administración de tinzaparina. En particular, durante las primeras semanas de tratamiento y en las últimas etapas del embarazo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En general la heparina y las heparinas de bajo peso molecular 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 detectado 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 presentaban un peso corporal más bajo que los controles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio y agua para preparaciones inyectables. Ajustador de pH: hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

INNOHEP no debe mezclarse con otras soluciones inyectables.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de 0,5 ml de capacidad conteniendo 0,25 ml (2.500 UI anti-Xa), 0,35 ml (3.500 UI anti-Xa) o 0,45 ml (4.500 UI anti-Xa) de la solución inyectable, provistas de un capuchón protector para las agujas y de un dispositivo de seguridad.

Envases conteniendo 2, 10 y 50 jeringas precargadas.

En España únicamente se comercializarán los envases conteniendo 2 y 10 jeringas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

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.

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 inyección subcutánea, ver Sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S
Industriparken 55
DK - 2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.004

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

Primera autorización: 17 de Agosto de 1999
Última renovación: Agosto 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2010