

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié.

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Ses indications sont les suivantes :

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées;
- Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.  
Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.
- Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

VOIE SOUS-CUTANEE (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml de solution injectable correspond à environ 20 000 UI anti-Xa de tinzaparine.

##### **Technique de l'injection sous-cutanée :**

L'injection sous-cutanée de la tinzaparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement, et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

##### **Recommandation générale**

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ([voir rubrique 4.4](#)).

##### **Traitement curatif des TVP et de l'embolie pulmonaire non grave**

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

##### **Fréquence d'administration :**

1 injection par jour.

##### **Dose administrée :**

La dose par injection est de 175 UI anti-Xa/kg.

La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 100 kg ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

A titre d'exemple, et en fonction du poids du patient, les posologies à administrer sont les suivantes:

Poids corporel	Volume d'INNOHEP par injection (1 par jour) 1 ml de solution = 20 000 UI anti-Xa
45 kg	0,4 ml = 8 000 UI anti-Xa
55 kg	0,5 ml = 10 000 UI anti-Xa
70 kg	0,6 ml = 12 000 UI anti-Xa
80 kg	0,7 ml = 14 000 UI anti-Xa
90 kg	0,8 ml = 16 000 UI anti-Xa
≥ 100 kg	0,9 ml = 18 000 UI anti-Xa

#### **Durée de traitement des TVP :**

Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indications. La durée du traitement ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration ([voir rubrique 4.4](#)). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

#### **Durée de traitement dans l'embolie pulmonaire non grave :**

La durée moyenne de traitement est de 7 jours.

#### **Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie**

Le traitement sera administré à la posologie curative habituelle de 175 UI anti-Xa/kg une fois par jour par voie sous-cutanée.

La durée de traitement recommandée est de 3 à 6 mois. Si le traitement anticoagulant doit être prolongé au-delà de 6 mois, le relais par les AVK doit être envisagé étant donnée l'absence de données sur l'utilisation de la tinzaparine au-delà de cette période.

### **4.3. Contre-indications**

Non modifié.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre HBPM ou par celui d'un autre polysaccharide de synthèse, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

#### **Mises en garde spéciales**

INNOHEP 10.000 UI antiXa/0.5 ml, 14.000 UI antiXa/0.7 ml et 18.000 UI antiXa/0.9 ml et 40.000/2 ml sont réservées au traitement curatif des TVP et de l'embolie pulmonaire et s'administrent en une seule injection quotidienne.

#### **Risque hémorragique**

Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés:

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de poids inférieur à 40 Kg,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs),
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique ([voir rubrique 4.5](#)).

Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut-être utile dans certains cas (voir Précautions d'emploi/Surveillance biologique).

### Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :

- une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
- une phlébite,
- une embolie pulmonaire,
- une ischémie aiguë des membres inférieurs,
- voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (voir rubrique 4.4).

### Utilisation chez l'enfant

En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

### **Précautions d'emploi**

#### Fonction rénale

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ ) à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient:

Chez l'homme,  $Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / (0,814 \times \text{créatininémie})$  avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$ .

Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lorsque la créatine est exprimée en mg/ml, multiplier par un facteur 8,8.

La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr}$  de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives ([voir rubrique 4.3](#)).

#### Surveillance biologique

### **Surveillance plaquettaire des patients sous HBPM et risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (ou TIH de type II)**

- Les HBPM peuvent induire des TIH de type II, thrombopénies graves d'origine immunologique, responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients ([voir aussi rubrique 4.8](#)). Afin de pouvoir détecter les TIH de manière optimale, il est nécessaire de surveiller les patients de la manière suivante:
  - ***Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois):***  
*Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %, en chirurgie et en traumatologie. Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire:*
    - avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
    - puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal),
    - puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.
  - ***En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois):***  
*Une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients:*
    - ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0.1 %, voire >1 %,
    - atteints de comorbidités importantes, notamment la maladie cancéreuse, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.  
*Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0.1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à:*
    - une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement,
    - une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, toute manifestation allergique ou anaphylactoïde sous traitement). Le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.
- Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes  $< 150.000/\text{mm}^3$  (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de l'ordre de 50 %, voire 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10<sup>ème</sup> jour). Mais elle peut survenir

beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent, et des cas isolés ont été rapportés au delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :

1 - un contrôle immédiat de la numération ;

2 - la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle, en l'absence d'une autre étiologie évidente.

Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.

3 - la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH. Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques: danaparoiïde sodique ou lepirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.

Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

#### **Relais de l'héparine par les AVK**

- Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
- En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

#### **Contrôle de l'activité anti-Xa**

- La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe:

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 ml/min à 60 ml/min): en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives ([voir rubrique 4.3](#));
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité);
- une hémorragie inexplicée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est le cas échéant recommandé de prélever le sang du patient au maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est à dire environ 4 heures après la 2<sup>ème</sup> administration, lorsque le médicament est délivré en 1 injection SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée ( $\pm$  écart type) à la 4<sup>ème</sup> heure pour INNOHEP délivrée à la dose de 175 UI/kg en 1 injection par jour a été de 0,87 UI  $\pm$  0,15.

Ces valeurs moyennes ont été observées au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

#### **Temps de céphaline avec activateur (TCA)**

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

#### Situations à risque

La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants:

- insuffisance hépatique,
- antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
- maladies vasculaires de la choroïdée,
- en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière,
- la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

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

Non modifié.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié.

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

Non modifié.

#### **4.8. Effets indésirables**

Non modifié.

#### **4.9. Surdosage**

Non modifié.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**ANTI-THROMBOTIQUES**, Code ATC:**B01AB10**.

La tinzaparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotique et anticoagulante de l'héparine standard ont été dissociées. Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée (90 UI/ml) que l'activité anti-IIa ou antithrombinique (50 UI/ml). Le rapport entre ces deux activités est proche de 2.

Aux doses prophylactiques, la tinzaparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,5 à 2 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle de la tinzaparine.

#### ▪ **Etude de HULL**

Une étude (de supériorité) multicentrique, randomisée, en double aveugle a comparé l'efficacité de la tinzaparine administrée à la dose de 175 UI/kg/j en une seule injection sous-cutanée par jour à l'héparine non fractionnée (HNF) en IV, chez des patients présentant un épisode aigu de thrombose veineuse profonde proximale (documentée par phlébographie).

- L'héparine non fractionnée a été administrée sous forme de bolus de 5000 UI suivi d'une perfusion continue, la dose étant adaptée de façon à obtenir un TCA compris entre 2 et 3 fois la valeur du témoin.

La durée de traitement a été de 6 jours en moyenne, avec un relais précoce par antivitamine K poursuivi au moins 3 mois.

- 432 patients présentant une thrombose veineuse profonde proximale (TVP) ont été inclus dans l'étude. L'analyse principale a porté sur l'incidence des récurrences cliniques thromboemboliques à 3 mois. Une réduction significative du taux de récurrences a été observée sous tinzaparine, 9/213 (2.8 %) versus 15/219 (6.9 %) dans le groupe HNF, ( $p=0,049$ ).
- L'incidence des saignements majeurs a été la suivante: 1 hémorragie majeure dans le groupe tinzaparine versus 11 dans le groupe HNF ( $p = 0.006$ ).

L'incidence des décès à 3 mois a été de 10 dans le groupe tinzaparine versus 21 dans le groupe HNF, ( $p = 0.049$ ).

#### ▪ **Etude THESEE**

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée, avait pour objectif de démontrer la supériorité de la tinzaparine par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF) dans le traitement de patients présentant une suspicion d'embolie pulmonaire (EP) symptomatique non grave (exclusion des embolies pulmonaires graves nécessitant une thrombolyse ou un geste chirurgical).

Les patients inclus dans l'étude, présentaient une suspicion d'embolie pulmonaire aiguë symptomatique dans les 2 semaines précédant l'inclusion. Le diagnostic de EP devait être confirmé par l'un des critères suivants :

- haute probabilité de EP révélée par la scintigraphie pulmonaire (critère PIOPED);
- probabilité moyenne ou faible de EP révélée par la scintigraphie pulmonaire, associée à une thrombose veineuse profonde proximale ou distale confirmée par phlébographie ou échographie;
- angiographie pulmonaire (dans ce cas, nécessité de confirmer le diagnostic par scintigraphie pulmonaire de perfusion dans les 48 heures).

La tinzaparine a été administrée à la dose de 175 UI anti-Xa/kg en une seule injection SC. L'HNF a été administrée en bolus IV de 50 UI/kg (5000 UI au maximum) suivi d'une perfusion à débit initial de 500 UI/kg/j ajustée en fonction des valeurs de TCA maintenus entre 2 et 3 fois la valeur témoin. La durée de traitement a été en moyenne de 7 jours dans les deux groupes, avec un relais précoce par antivitamine K poursuivi au moins 3 mois.

A l'inclusion, parmi les 612 patients randomisés (304 dans le groupe tinzaparine et 308 dans le groupe HNF), 423 patients (222 dans le groupe tinzaparine et 201 dans le groupe HNF) ont reçu de l'héparine standard à dose efficace pendant les 24 premières heures.

L'analyse principale a porté sur l'incidence d'au moins l'un des événements suivants à 8 jours: récurrence thromboembolique (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) symptomatique et documentée, saignement majeur et décès toute cause.

L'incidence observée à 8 jours a été de 9/304 (3.0 %) dans le groupe tinzaparine et 9/308 (2.9 %) dans le groupe HNF. Ces résultats n'ont pas permis de démontrer la supériorité de la tinzaparine par rapport à l'HNF.

La décision de transformer l'objectif de l'étude en démonstration de non-infériorité a été prise a posteriori, en évaluant le critère principal à 3 mois au lieu de 8 jours et en fixant une limite de non infériorité à 3 % en valeur absolue.

L'incidence observée à 3 mois a alors été de 18/304 (5.9 %) dans le groupe tinzaparine et 22/308 (7,1 %), soit une différence de - 1,2 % [IC 95 % (-5,1 %, + 2,7 %)]. La non-infériorité a été admise après vérification de toutes les conditions requises par les recommandations européennes en vigueur.

#### ▪ **Etude LITE Cancer**

Une étude randomisée ouverte comparative en groupes parallèles et multicentriques avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la tinzaparine au traitement par antivitamine K (AVK) dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde-TVP ou embolie pulmonaire-EP).

Parmi les 737 patients avec une maladie thromboembolique symptomatique inclus dans l'étude, 200 patients avec cancer étaient stratifiés au moment de la randomisation, permettant une analyse séparée de ce sous-groupe.

Dans le groupe tinzaparine ( $n=100$ ), le traitement était initié à la posologie fixe de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne et poursuivi pendant trois mois.

Dans le groupe AVK ( $n=100$ ), le traitement était initié par l'HNF relayée par la warfarine qui était poursuivie pendant trois mois.

Les critères de jugement étaient la récurrence thromboembolique (RTE), les décès, la survenue de manifestations hémorragiques, de thrombopénie à 3 et 12 mois.

L'incidence des RTE à 3 mois était de 6% dans le groupe tinzaparine versus 10% dans le groupe AVK (non significatif), la différence devenant significative à 12 mois (7% versus 16% ; p=0,04), correspondant à une réduction significative du risque de RTE avec la tinzaparine de 56% par rapport aux AVK.

Le nombre de décès était identique dans les deux groupes (n=47). L'incidence des manifestations hémorragiques a été comparable dans les deux groupes. Les thrombopénies rapportées étaient en majorité liées à la maladie cancéreuse (6% et 4% < 100,000/mm<sup>3</sup>, 11% et 7% < 150,000/mm<sup>3</sup>, respectivement dans le groupe tinzaparine et le groupe AVK).

#### ▪ **Étude ROMERA**

Une étude randomisée ouverte comparative en groupes parallèles et multicentriques avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la tinzaparine au traitement par antivitamine K (AVK) dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique (TVP ou EP).

Parmi les 241 patients avec une maladie thromboembolique symptomatique inclus dans l'étude, un sous-groupe de 69 patients avec cancer était prédéfini, permettant une analyse séparée.

Dans le groupe tinzaparine (n=36), le traitement était initié à la posologie fixe de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne et poursuivi pendant 6 mois.

Dans le groupe AVK (n=33), le traitement était initié par la tinzaparine à la posologie de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne relayée par l'acenocoumarol qui était poursuivi pendant 6 mois.

Les critères de jugement étaient la récurrence thromboembolique (RTE) à 6 mois et à 12 mois.

Un décès lié à la progression de la maladie cancéreuse a été rapporté dans chacun des groupes.

Des RTE sont survenues à 6 mois chez 5,5% et 9,1% des patients respectivement sous tinzaparine ou sous AVK (p=0,58). A 12 mois, des RTE sont survenues chez 5,5% des patients sous tinzaparine et 21,1% des patients sous AVK (p=0,06).

- **La méta-analyse des sous-groupes de patients atteints d'un cancer des études LITE Cancer, Romera et d'une troisième étude (Daskalopoulos)** a montré, à la fin de la période de traitement de 3 à 6 mois, une tendance non significative en faveur de la tinzaparine dans la réduction des RTE (RR = 0,62 [IC 0,30 à 1,31]) alors qu'à 12 mois, la différence était significative en faveur de la tinzaparine avec une réduction du risque relatif de RTE de 59% (RR = 0.41 [IC 0,21 à 0,79]). Il n'y avait pas de différence significative pour les hémorragies majeures (RR = 0.82 [IC 0,34 à 2,01]).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié.

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié.

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Non modifié.

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Non modifié.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié.

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié.

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Non modifié.

**Exploitant**

Non modifié.

**Fabricant**

Non modifié.

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

Non modifié.

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Non modifié.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié.

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié.

**5. AUTRES**

Non modifié.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié.

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié.

**6. AUTRES**

Non modifié.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié.

#### Encadré

Non modifié.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que INNOHEP 18 000 U.I. Anti-Xa/0,9 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INNOHEP 18 000 U.I. Anti-Xa/0,9 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie ?
3. Comment prendre INNOHEP 18 000 U.I. Anti-Xa/0,9 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver INNOHEP 18 000 U.I. Anti-Xa/0,9 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Anti-thrombotiques.

#### Indications thérapeutiques

Ce médicament est un anticoagulant de la famille des héparines dites de «bas poids moléculaire». Il prévient la formation d'une thrombose (*caillot dans une veine ou une artère*) et évite la récurrence.

Une héparine de bas poids moléculaire peut être prescrite :

- en traitement préventif, pour éviter une thrombose,
- en traitement curatif, dans le cas d'une thrombose déjà existante.

Ce médicament est utilisé en médecine ou en chirurgie, dans les cas suivants :

- phlébite (*caillot dans une veine*),
- embolie pulmonaire ou risque d'embolie pulmonaire.

Ce médicament peut notamment être prescrit chez les patients atteints d'un cancer, pour traiter une thrombose veineuse existante (phlébite ou embolie pulmonaire) et prévenir sa récurrence.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié.

#### Contre-indications

Non modifié.

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié.

#### Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié.

#### Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse**

Non modifié.

##### **Allaitement**

Non modifié.

#### *Sportifs*

Non modifié.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié.

### **3. COMMENT PRENDRE INNOHEP 14 000 U.I. anti-Xa/0,7 ml, solution injectable en seringue préremplie ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié.

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

La dose et la durée du traitement sont déterminées par votre médecin en fonction de votre poids et en fonction de l'indication.

1 ml de solution injectable contient 20 000 UI anti-Xa de tinzaparine.

Si ce médicament doit être remplacé par un anticoagulant pris par voie orale, les injections ne seront arrêtées qu'après quelques jours pendant lesquels vous prendrez les 2 traitements en même temps. Il s'agit du temps nécessaire pour que le second traitement soit actif et que les examens sanguins de la coagulation soient au niveau souhaité par votre médecin.

##### **Mode et voie d'administration**

Voie sous cutanée.

Ne pas injecter par voie intramusculaire.

##### **Fréquence d'administration**

Ce médicament est réservé au traitement curatif (et non préventif) et s'administre en une seule injection par jour.

##### **Durée du traitement**

La durée du traitement ne dépasse habituellement pas 7 à 10 jours.

En cas de traitement prolongé d'une thrombose veineuse existante et la prévention de sa récurrence chez un patient atteint d'un cancer, la durée du traitement peut être de 3 à 6 mois selon la prescription du médecin. Si le traitement anticoagulant doit être prolongé au-delà de 6 mois, le relais par les antivitamines K (anticoagulants oraux) doit être envisagé.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus de INNOHEP 18 000 U.I. Anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie que vous n'auriez dû :**

Prévenir rapidement un médecin, en raison d'un risque de saignement.

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié.

*Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

*Description des effets indésirables*

Non modifié.

#### **5. COMMENT CONSERVER INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie ?**

*Date de péremption*

Non modifié.

*Conditions de conservation*

Non modifié.

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié.

#### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié.

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié.

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

##### **Titulaire**

Non modifié.

##### **Exploitant**

Non modifié.

##### **Fabricant**

Non modifié.

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié.

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié.

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié.

*Informations Internet*

Non modifié.

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié.

*Autres*

Non modifié.