

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tinzaparine sodique 18 000 UI anti-Xa par 0,9 ml de solution correspondant à une concentration de 20 000 UI anti-Xa par ml de solution

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des thromboses veineuses et de la maladie thromboembolique incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires chez les adultes.

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement chez les adultes

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

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

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

Anesthésie neuraxiale

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

Interchangeabilité

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'innohep chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites à la rubrique 5.2. mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale

Si une insuffisance rénale est suspectée, la fonction rénale doit être évaluée en utilisant une formule basée sur la créatininémie pour évaluer la clairance de la créatinine.

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/minute n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/minute. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.4: Insuffisance rénale).

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

Personnes âgées

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

Mode d'administration

Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Si le médicament présente un aspect trouble ou des particules précipitées, ne pas l'utiliser. Le liquide peut devenir jaune pendant le stockage mais il peut toujours être utilisé.

Administration par l'injection sous-cutanée. Celle-ci peut être faite dans la ceinture abdominale, le côté de la cuisse, le bas du dos, la partie supérieure de la jambe ou la partie supérieure du bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près de cicatrices ou dans des blessures. Pour des injections abdominales, le patient doit être en position couchée sur le dos et alterner les injections entre le côté gauche et le côté droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être éjectée. Pendant l'injection, la peau doit être pincée de façon à réaliser un pli.

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

Guide des dosages appropriés en fonction des différents poids corporels - 175 UI/kg une fois par jour en sous-cutanée			
Taille de la seringue	kg*	Unités internationales (UI)	Volume d'injection (ml)
20 000 UI/ml dans une seringue graduée	32-37	6 000	0,30
	38-42	7 000	0,35
	43-48	8 000	0,40
	49-54	9 000	0,45
	55-59	10 000	0,50
	60-65	11 000	0,55
	66-71	12 000	0,60
	72-77	13 000	0,65
	78-82	14 000	0,70
	83-88	15 000	0,75
	89-94	16 000	0,80
	95-99	17 000	0,85
	100-105	18 000	0,90

*La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 105 kg ou inférieur à 32 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 100 kg ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à la tinzaparine,
- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire ([voir rubrique 4.4](#)),
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine - [voir rubrique 4.4](#)),
- lésion organique susceptible de saigner,
- hémorragie intracérébrale,
- les doses curatives d'Innohep (175 UI/kg) sont contre-indiquées chez les patients sous anesthésie neuraxiale. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, Innohep doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention.
Innohep ne doit pas être réadministré avant au moins 4 à 6 heures après l'exécution de l'anesthésie spinale ou après que le cathéter ait été retiré. Les signes et symptômes d'une lésion neurologique doivent être étroitement surveillés chez les patients.

Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants:

- accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures. La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral,
- endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes),

De plus, ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec ([voir rubrique 4.5](#)):

- l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires,
- les AINS (*voie générale*),
- le dextran 40 (*voie parentérale*).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

INNOHEP 10.000 UI anti-Xa/0.5 ml, 14.000 UI anti-Xa/0.7 ml et 18.000 UI anti-Xa/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](#)).

Thrombopénie induite par l'héparine

Une numération plaquettaire doit être pratiquée avant le début du traitement et renouvelée régulièrement ensuite compte tenu du risque de thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II). Le traitement par Innohep doit être interrompu chez les patients développant une

thrombopénie d'origine immunologique induite par l'héparine (type II) (voir rubriques 4.3 et 4.8). La numération plaquettaire se normalise généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'interruption.

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

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

Insuffisance rénale

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/minute n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/minute. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec précaution et contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.2).

Chez des patients en insuffisance rénale légère à modérée (30 ml/min < clairance de la créatinine < 60 ml/min), le contrôle de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique.

Bien que le contrôle de l'activité anti-Xa soit un mauvais indicateur du risque hémorragique, c'est la mesure la plus pertinente des effets pharmacodynamiques d'innohep.

Interchangeabilité

Les héparines de bas poids moléculaires ne devraient pas être utilisées de façon interchangeable car leurs pharmacocinétiques et leurs activités biologiques sont différentes. La substitution d'une héparine de bas poids moléculaire par une autre, surtout en cas d'utilisation prolongée, doit être effectuée avec une prudence particulière et les instructions spécifiques de dosage, propre à chaque produit, doivent être suivies.

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/mm³ (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^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^{ème} 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: danaparoïde 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 chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec un contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.2) ;
- une insuffisance rénale légère à modérée (30 ml/min < clairance de la créatinine < 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;
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité);
- une hémorragie inexpliquée.

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^{ème} 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.

Pour information, les taux moyens entre 4 et 6 heures après administration chez des volontaires sains et des patients sans insuffisance rénale sévère étaient entre 0,5 et 1,5 UI anti-Xa/ml. L'activité anti-Xa était mesurée par un test chromogénique.

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 intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

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

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

Associations déconseillées

Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).

Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).

A.I.N.S (voie générale)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

Dextran 40 (voie parentérale)

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anticoagulants oraux

Potentialisation de l'action anticoagulante.

Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires; AINS): abciximab, acide acétylsalicylique aux doses antiagrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tinzaparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.
- En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la tinzaparine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.
- En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la tinzaparine pendant la grossesse.
- Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

Allaitement

La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, un traitement par une héparine de bas poids moléculaire n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Fertilité

Sans objet.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- **Manifestations hémorragiques:** elles surviennent essentiellement en présence:
 - *de facteurs de risque associés:* lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (voir rubrique 4.3 et 4.5), âge, insuffisance rénale, faible poids
 - *de non-respect des modalités thérapeutiques,* notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (voir rubrique 4.4).
De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (voir rubrique 4.4).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des **thrombopénies** ont été rapportées. Elles sont de deux types:
 - les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées ($> 100\ 000/\text{mm}^3$), précoces (avant le 5^{ème} jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
 - rarement des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (voir rubrique 4.4).
- Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.
- De rares **nécroses cutanées** au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- Rares **manifestations allergiques** cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- De très rares cas de **priapisme** ont été rapportés sous tinzaparine.
- Le risque d'**ostéoporose** ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, en cas de traitement prolongé.
- Elévation transitoire des **transaminases**.
- Quelques cas d'**hyperkaliémie**.
- En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

Patients atteints d'un cancer en traitement prolongé

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

Population pédiatrique

Des données limitées issues d'une étude ainsi que les données post-marketing indiquent que la nature des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents est comparable à celle des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

- Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques. En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants:
 - son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée.
 - En raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription. La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).

La dose de protamine utile est fonction:

- de la dose d'héparine injectée (on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa de tinzaparine),
- du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.

Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.

Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4) sur 24 heures.

En cas d'ingestion même massive d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

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 PLOPED);
- 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/mm³, 11% et 7% < 150,000/mm³, respectivement dans le groupe tinzaparine et le groupe AVK).

- **Etude 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

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa plasmatiques.

Biodisponibilité

Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 %; l'activité plasmatique maximale est observée vers la 4^{ème} heure.

Métabolisme

Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

Distribution

Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Cette demi-vie est de l'ordre de 3 à 4 heures. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

Élimination

Elle s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

Populations à risque

Sujet âgé:

Chez le sujet âgé, la fonction rénale est physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Des données préliminaires sur l'utilisation de tinzaparine suggèrent que les jeunes enfants incluant les nouveau-nés et les nourrissons, éliminent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique, voir 4.2

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métabisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à + 30° C et dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,90 ml de solution en seringue préremplie (verre) **avec système de sécurité d'aiguille**, boîte de 2, 6 ou 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utiliser la présentation adaptée à la dose prescrite.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRES LEO

2 RUE RENE CAUDRON

78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX

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

- 339 729-7 ou 34009 339 729 7 4: 0,90 ml de solution en seringue préremplie (verre). Boîte de 2.
- 339 730-5 ou 34009 339 730 5 6: 0,90 ml de solution en seringue préremplie (verre). Boîte de 6.
- 339 731-1 ou 34009 339 731 1 7: 0,90 ml de solution en seringue préremplie (verre). Boîte de 10

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie

Tinzaparine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Tinzaparine sodique 18 000 UI anti-Xa par 0,9 ml de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Métabisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire :

Métabisulfite de sodium (E223).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie.

Boîtes de 2, 6 ou 10 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Ne pas injecter par voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à + 30°C et dans son emballage jusqu'à l'utilisation

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

Sans objet.

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

Titulaire

LABORATOIRES LEO
2 RUE RENE CAUDRON
78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX
FRANCE

Exploitant

LABORATOIRES LEO
2 RUE RENE CAUDRON
78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX
FRANCE

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Seringue préremplie

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

INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie

Tinzaparine sodique

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Une seringue préremplie de 0,9 ml contient 18 000 UI anti-Xa.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie

Tinzaparine sodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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 utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie ?
3. Comment utiliser INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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 UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : Anti-thrombotiques - B01AB10

Innohep est un médicament anticoagulant qui prévient la formation de caillots sanguins.

- INNOHEP 18 000 UI anti-Xa /0,9 ml est utilisé pour traiter les caillots sanguins et empêcher la formation de nouveaux caillots chez les adultes.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

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

N'utilisez jamais INNOHEP 10 000 U.I. anti Xa/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie dans les cas suivants:

L'UTILISATION de ce médicament est	CONTRE-INDIQUEE	DECONSEILLEE
	<ul style="list-style-type: none">• en cas d'allergie connue à ce médicament• si vous avez déjà eu dans le passé un épisode grave de baisse des plaquettes due à l'héparine (les plaquettes sont des éléments du sang importants pour la coagulation sanguine)• si vous avez une maladie connue de la coagulation• en cas de lésion (interne ou externe) risquant de saigner• en cas d'hémorragie cérébrale• une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie est contre-indiquée lors d'un traitement curatif	<ul style="list-style-type: none">• En cas de traitement concomitant par l'aspirine (aux doses utilisées pour la douleur et la fièvre), par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou par le dextran (médicament utilisé en réanimation)• dans les premiers jours qui suivent un accident vasculaire cérébral non hémorragique• lors de la plupart des endocardites (infections du cœur)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie.

Mises en garde

CETTE PRESENTATION EST RESERVEE AU TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Pour éviter la survenue de saignement, il est impératif de ne pas dépasser la dose et la durée de traitement que votre médecin vous a indiquées (voir Précautions d'emploi).

Ce traitement nécessite des prises de sang répétées pour un contrôle régulier du nombre de vos plaquettes (en général deux fois par semaine).

En effet, très rarement, il peut survenir au cours du traitement par héparine une baisse importante du nombre de plaquettes.

Ceci impose un arrêt de l'héparine et une surveillance accrue car des complications graves peuvent survenir, notamment des thromboses de manière paradoxale.

Ce médicament n'est habituellement pas recommandé chez l'enfant.

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE. Les modalités d'injection doivent être très précisément respectées.

Précautions d'emploi

Dans certains cas, notamment lors d'un traitement curatif, il peut exister un risque de saignement:

- pour les patients âgés,
- en cas de poids inférieur à 40 kg,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de traitement curatif prolongé au-delà de la durée habituelle de 10 jours,
- en cas d'association à certains médicaments (voir Autres médicaments et INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie),

- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (voir Autres médicaments et INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie).

Ces situations peuvent nécessiter une surveillance particulière: examens médicaux et prises de sang éventuelles.

Si vous avez ou si vous avez eu une maladie hépatique ou rénale, un ulcère ou une autre lésion susceptible de saigner, prévenez votre médecin.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie:

En raison de la survenue possible de saignement, prévenez systématiquement votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- de l'aspirine,
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- des anti-agrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban),
- du dextran (*médicament utilisé en réanimation*),
- des anticoagulants oraux (anti-vitamines K).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Votre médecin pourra adapter les modalités de votre traitement en conséquence.

INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

Ce traitement n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie contient du métabisulfite de sodium (E223).

3. COMMENT UTILISER INNOHEP 18 000 U.I. anti-Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Votre médecin peut avoir à effectuer des examens sanguins de routine afin d'évaluer les effets d'Innohep.

Innohep doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée). Pendant un traitement par Innohep, l'injection d'autres médicaments dans les muscles doit être évitée, en raison du risque d'hématome.

Ne pas injecter par voie intramusculaire.

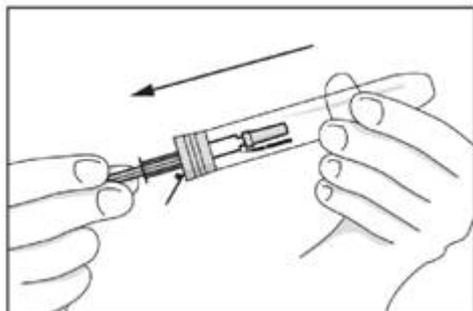
La dose recommandée est de 175 UI anti-Xa par kg de poids corporel injecté une fois par jour.

Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient.

Le traitement se fera à raison d'une administration par jour pendant au moins 6 jours et peut être prolongé jusqu'à 6 mois. La nécessité de prolonger le traitement au-delà de 6 mois sera évaluée par votre médecin. Votre médecin vous dira combien de temps va durer votre traitement par Innohep.

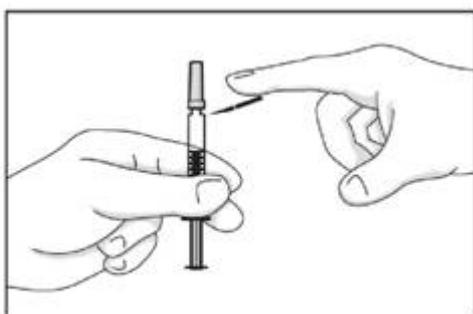
Comment injecter innohep – instructions :

1. Se laver soigneusement les mains avant d'injecter ce médicament. Nettoyer la peau autour du site d'injection en passant une compresse d'alcool et le laisser sécher - ne pas frotter.

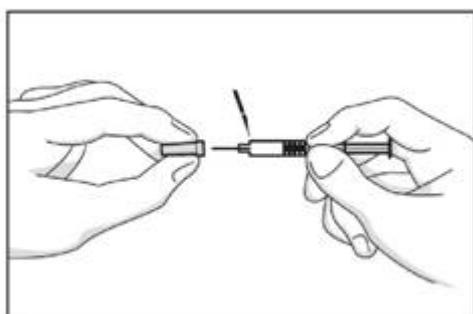


2. Ouvrir le tube en soulevant complètement le couvercle coloré et sortir la seringue.

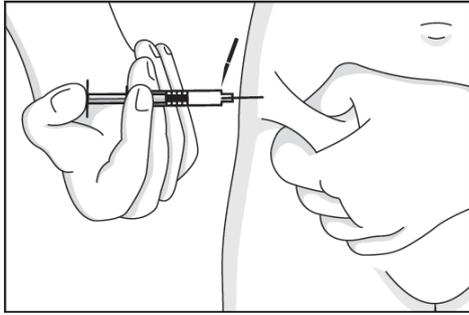
Inspecter le contenu de la seringue avant de l'utiliser. Si le médicament présente un aspect trouble ou des particules précipitées, ne pas l'utiliser et prendre une autre seringue. Le médicament peut devenir jaune pendant le stockage, mais il peut toujours être utilisé si la solution est transparente et si la date d'expiration n'est pas dépassée. Chaque seringue ne doit être utilisée qu'une seule fois.



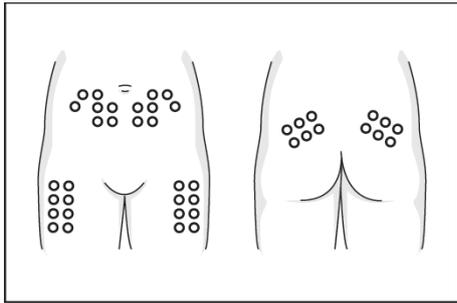
3. Eloigner le système de sécurité du capuchon protecteur de l'aiguille.



4. Oter le capuchon protecteur de l'aiguille sans tordre l'aiguille. Ajuster la seringue à la dose prescrite par votre médecin. Pour cela évacuer le volume excédentaire en poussant sur le piston vers le bas. Ne pas tirer sur le piston et ne pas éjecter la bulle d'air. Si la bulle d'air n'est pas placée juste au contact du piston, tapoter légèrement la seringue jusqu'à ce que la bulle d'air soit à sa place.

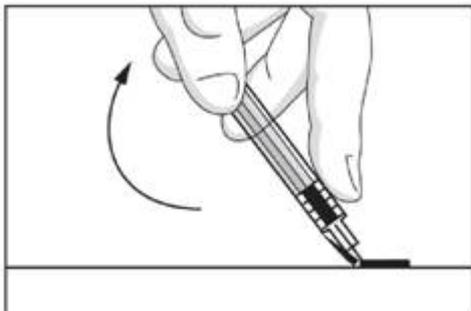
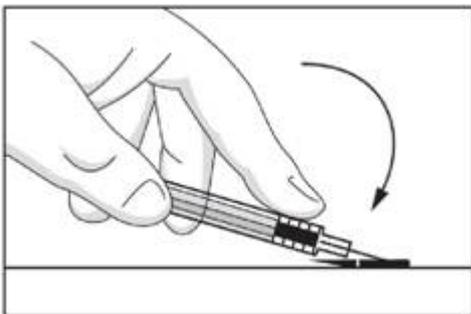


5. Pincer la peau de façon à réaliser un pli cutané entre le pouce et l'index d'une main et de l'autre main introduire lentement l'aiguille verticalement par rapport au pli cutané, c'est-à-dire perpendiculairement à la peau.

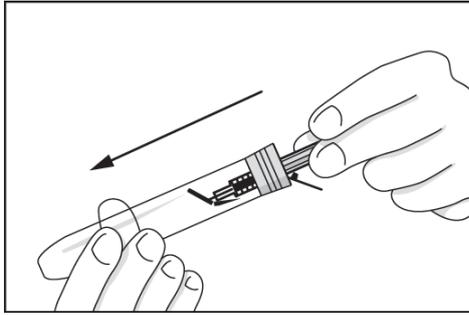


6. Injecter lentement la dose nécessaire dans le tissu graisseux par exemple dans la ceinture abdominale, le côté extenseur de la cuisse, le bas du dos ou la partie supérieure du bras. Attendre quelques secondes avant de retirer l'aiguille et de lâcher le pli de peau pour donner le temps à la solution de diffuser

7. Essuyer toute trace de sang avec un mouchoir en papier. Choisir un site d'injection différent pour l'injection suivante (par exemple, passer de la gauche à la droite de l'abdomen).



8. En s'appuyant sur une surface dure, repositionner le système de sécurité dans sa position initiale, le long de l'aiguille. Puis appuyer vers le bas jusqu'à ce que l'aiguille soit verrouillée dans le dispositif.



9. Vous pouvez replacer la seringue utilisée dans le tube avec l'aiguille dirigée vers le bas ou vous pouvez mettre la seringue utilisée dans un conteneur à aiguilles. La seringue est maintenant sécurisée et le tube ou le conteneur à aiguilles peuvent être remis pour la destruction à l'hôpital ou au pharmacien.

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 :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie :

Sans objet.

Si vous arrêtez de prendre INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie :

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Saignements de gravité variable, extériorisés ou non. Il faut avertir immédiatement votre médecin ou l'infirmière; ils peuvent être favorisés par une lésion risquant de saigner, par une insuffisance rénale ou par certains médicaments pris pendant la même période.
- Baisse du nombre de plaquettes dans le sang, qui peut dans certains cas être grave **et qu'il importe de signaler immédiatement au médecin traitant** ([voir Mises en garde](#) spéciales). C'est pourquoi le nombre de plaquettes sera contrôlé régulièrement.
- Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.
- Rares réactions cutanées sévères au point d'injection.
- Il est fréquent de voir apparaître des hématomes ou de sentir des nodules («boules») sous la peau au point d'injection, ce qui peut être plus ou moins douloureux. Ceux-ci disparaîtront spontanément et ne doivent pas faire interrompre le traitement.
- Allergies locales ou générales.
- Risque d'ostéoporose (*déminéralisation du squelette entraînant une fragilité osseuse*) lors de traitement prolongé.
- Autres effets: élévation du taux sanguin de certaines enzymes du foie, élévation du potassium dans le sang.
- Dans de rares cas, des lésions neurologiques de gravité variable ont été rapportées lors de l'administration de ce type de médicament au cours de certaines anesthésies.
- Dans de très rares cas, priapisme (érection douloureuse et prolongée).
- En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réaction allergique généralisée avec gêne respiratoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Population pédiatrique

Des données limitées issues d'une étude et des données post-marketing indiquent que la nature des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents est comparable à celle des adultes.

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

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température inférieure à +30°C et dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie

- La substance active est :
Tinzaparine sodique 18 000 UI anti-Xa par 0,9 ml de solution
correspondant à une concentration de 20 000 UI anti-Xa par ml de solution
- Les autres composants sont:
Métabisulfite de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de solution pour usage parentéral en seringue préremplie. Boîte de 2, 6 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRES LEO
2 RUE RENE CAUDRON
78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX
FRANCE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRES LEO
2 RUE RENE CAUDRON
78960 VOISINS-LE-BRETONNEUX
FRANCE

Fabricant

LABORATOIRES LEO
39 ROUTE DE CHARTRES
28500 VERNOUILLET
FRANCE

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

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).