

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 chez les adultes;
- Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité chez les adultes, 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 adultes; 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.

Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites à la rubrique 5.2. mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml d'INNOHEP contient 10 000 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).

a) Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (voir rubrique 4.4).

- Fréquence d'administration :
1 injection par jour.
- Dose administrée :
Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.
 - Situation à risque thrombogène modéré :
Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2500 UI anti-Xa.
Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.
 - Situation à risque thrombogène élevé:
 - chirurgie de la hanche et du genou :
La posologie est de 4 500 UI anti-Xa, à raison d'une injection quotidienne. Le schéma thérapeutique comporte une première injection de 4 500 UI anti-Xa effectuée 12 heures avant l'intervention.
 - Autres situations :
Lorsque le risque thrombo-embolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thrombo-embolique) paraît majoré, une posologie de tinzaparine de 3500 UI anti-Xa semble nécessaire.
- Durée du traitement :
Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :
 - en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (voir rubrique 4.4);
 - si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.
Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

b) Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

INJECTION PAR VOIE INTRAVASCULAIRE (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 4500 UI anti-Xa dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, par pallier de 500 à 1 000 UI anti-Xa en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle.

Chez les patients < 45 kg ou > 90 kg, préférer une dose initiale de 75 UI anti-Xa/kg. Chez les patients présentant un risque hémorragique particulier, possibilité de réduire la posologie (2500 ou 3500 UI anti-Xa) à condition qu'il n'y ait pas de dépôt de fibrine important ou de coagulation du circuit d'épuration extra-rénale.

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Non modifié

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

- Manifestations hémorragiques : elles surviennent essentiellement en présence :
 - *de facteurs de risque associés* : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (voir rubriques 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 Mises en garde/risque hémorragique).
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 Précautions d'emploi).
- 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.

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.anism.sante.fr

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.

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

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 4ème 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 étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est à dire faiblement altérée.

Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockcroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (voir rubrique 4.4).

Hémodialyse :

L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont en principe pas modifiés sauf en cas de surdosage où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

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 rubrique 4.2.

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 MARCHÉ

Non modifié

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

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 MARCHÉ

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 MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

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

Non modifié

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

Non modifié

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 chez les adultes :

- 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 chez les adultes, 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 adultes 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 D'UTILISER 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

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 UTILISER INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 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

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

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

Comme tous les médicaments, INNOHEP 18 000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie, solution injectable en seringue préremplie est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- 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 Précautions d'emploi). 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).

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 ?

Non modifié

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