1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

innohep 2.500 U.I. anti Xa/0,25 ml, solution injectable
innohep 3.500 U.I. anti Xa/0,35 ml, solution injectable
innohep 4.500 U.I. anti Xa/0,45 ml, solution injectable
innohep 20.000 U.I. anti Xa/2 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

innohep 2.500 U.I. anti Xa/0,25 ml : Tinzaparine sodique 2.500 U.I. anti Xa
innohep 3.500 U.I. anti Xa/0,35 ml : Tinzaparine sodique 3.500 U.I. anti Xa
innohep 4.500 U.I. anti Xa/0,45 ml : Tinzaparine sodique 4.500 U.I. anti Xa
innohep 20.000 U.I. anti Xa/2 ml : Tinzaparine sodique 20.000 U.I. anti Xa

Excipients à effet notoire :
Sodium (en total <23 mg/dose).
innohep en flacons (20.000 UI anti Xa/2 ml) contient en plus 10 mg/ml du produit conservateur alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, en seringues préremplies ou en flacons

Seringue de 0,5 ml ou flacon de 2 ml avec un liquide incolore ou de couleur paille, exempt de turbidité et de particules qui se déposent au repos.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez des patients adultes subissant une chirurgie, en particulier chirurgie orthopédique, générale ou oncologique.

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients adultes non chirurgicaux immobilisés en raison d'une affection médicale aiguë incluant: insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, infections sévères, cancer actif, ainsi que l'exacerbation des maladies rhumatismales.

Prévention de la coagulation dans les circuits extracorporels pendant l'hémodialyse et l'hémofiltration chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prophylaxie d'événements thromboemboliques chez l'adulte:
L'administration est par injection sous-cutanée.

Patients chirurgicaux à risque modéré d'événements thromboemboliques:
3.500 U.I. anti-Xa administrées par voie SC 2 heures avant l'intervention chirurgicale et puis une fois par jour tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Patients chirurgicaux présentant un risque élevé d'événements thromboemboliques, p. ex. subissant une chirurgie orthopédique ou cancéreuse:
4.500 U.I. anti-Xa administrées par voie SC 12 heures avant la chirurgie et puis une fois par jour tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Patients non chirurgicaux immobilisés par une affection médicale aiguë:
3.500 U.I. anti-Xa administrées par voie SC une fois par jour chez les patients à risque modéré de TEV ou 4.500 U.I anti-Xa administrées par voie SC une fois par jour chez les patients à risque élevé de TEV. L'administration devrait continuer tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Anesthésie neuraxiale
La prudence est recommandée lorsqu'une anesthésie neuraxiale ou une ponction lombaire est effectuée chez des patients qui reçoivent des doses prophylactiques d'innohep, voir rubrique 4.4: Anesthésie neuraxiale. Si une anesthésie neuraxiale est prévue, un délai minimum de 12 heures doit être laissé entre la dernière dose prophylactique et le placement de l'aiguille ou du cathéter. innohep ne doit pas être repris avant au moins 4-6 heures après la rachianesthésie ou le retrait du cathéter. Ainsi, l'initiation de thromboprofylaxie avec innohep 2 heures avant l'intervention chirurgicale n'est pas compatible avec l'anesthésie neuraxiale.

Hémodialyse et hémofiltration chez l'adulte:

Durée de 4 heures ou moins:
Une injection en bolus de 2.000 à 2.500 U.I. anti-Xa au début de la dialyse.

Durée de plus de 4 heures:
Une injection en bolus de 2.500 U.I. anti-Xa au début de la dialyse/filtration, suivie de 750 U.I. anti-Xa/heure en perfusion continue.

Réglage de la dose:
Si nécessaire, la dose en bolus peut être augmentée ou diminuée graduellement par paliers de 500 U.I. anti-Xa jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante soit obtenue. La dose habituelle se situe entre 2.000 et 4.500 U.I. anti-Xa.
En cas de transfusion concomitante de sang ou de globules rouges concentrés, une injection en bolus supplémentaire de 500 à 1.000 U.I. anti-Xa peut être administrée.

Surveillance de la dose:
La détermination de l'activité anti-Xa plasmatique peut être utilisée pour surveiller la dose d'innohep pendant l'hémodialyse/l'hémofiltration. Le taux plasmatique d'anti-Xa devrait être d'environ 0,5 U.I. anti-Xa/ml une heure après l'administration.

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

Populations spéciales

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

Troubles de la fonction rénale:
En cas de suspicion de troubles de la fonction rénale, la fonction rénale doit être mesurée avec une formule basée sur la créatinine sérique afin de déterminer la clairance de la créatinine.
L'utilisation chez les patients ayant un niveau de clairance de la créatinine <30 ml/minute n'est pas recommandée, car la posologie dans cette population n'a pas été établie. Les données disponibles ne démontrent aucune accumulation chez les patients avec des niveaux de clairance de la créatinine jusqu'à 20 ml/min. Lorsque cela est nécessaire chez ces patients, une administration d'innohep peut être initiée avec une surveillance anti-Xa, si le bénéfice est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.4: Troubles de la fonction rénale).

Patients âgés
innohep doit être utilisé à des doses standards chez les patients âgés. La prudence est recommandée chez les patients âgés ayant des troubles de la fonction rénale. En cas de suspicion de troubles de la fonction rénale, voir rubrique 4.2 Troubles de la fonction rénale et rubrique 4.4 Troubles de la fonction rénale.

Poids
Pour les patients ayant un poids corporel très faible ou très élevé, 50 U.I. anti-Xa par kg de poids corporel une fois par jour, peuvent être considérées comme une alternative à la dose fixe. Pour les patients chirurgicaux, la première dose est donnée par voie SC 2 heures avant l'intervention chirurgicale. L'administration doit continuer une fois par jour tant que le patient est considéré comme étant à risque de TEV.

Mode d'administration
Les produits parentéraux doivent être inspectés visuellement avant l'administration. Ne pas utiliser si une turbidité ou un précipité est observé. Le liquide peut devenir jaune pendant la conservation, mais il est toujours utilisable.

L'administration est par injection sous-cutanée lorsque donné comme prophylaxie d'événements thromboemboliques chez l'adulte. Cela peut être fait dans la peau abdominale, le côté externe de la cuisse, le bas du dos, la partie supérieure de la jambe ou le bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près de cicatrices ou dans des plaies.
Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée, en alternant les injections entre le côté gauche et le côté droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être enlevée. Pendant l'injection, la peau doit être maintenue dans un pli.

Pour l'hémodialyse, la dose d'innohep doit être administrée dans le côté artériel du dialyseur ou par voie intraveineuse. Le dialyseur peut être amorcé par rinçage avec 500 à 1000 ml de chlorure de sodium isotonique (9 mg/ml) contenant 5.000 U.I. anti-Xa d'innohep par litre.

4.3 Contre-indications

• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
• Thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II), existante ou antécédents (voir rubrique 4.4).
• Hémorragie active grave ou conditions prédisposantes pour une hémorragie grave. Une hémorragie grave est définie si elle répond à l'un des trois critères suivants:
a) se produit à un endroit ou un organe critique (p. ex. intracrânienne, intrarachidienne, intra-oculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique, intra-utérine ou intramusculaire avec un syndrome des loges),
b) provoque une diminution des taux d'hémoglobine de 20 g/l (1,24 mmol/l) ou plus, ou
c) conduit à la transfusion de deux ou plus d'unités de sang entier ou de globules rouges.
• Endocardite infectieuse.
• Les formulations multidose d'innohep en flacons contiennent le produit conservateur alcool benzylique. Cette formulation ne peut pas être donnée aux nourrissons prématurés ou aux nouveau-nés en raison d'un risque de syndrome de halètement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anesthésie neuraxiale
La prudence est recommandée lorsqu'une anesthésie neuraxiale ou une ponction lombaire est effectuée chez des patients qui reçoivent des doses prophylactiques d'innohep, en raison du risque d'hématomes rachidiens qui peuvent entraîner une paralysie à long terme ou permanente. Il faut observer au moins 12 heures entre la dernière dose prophylactique et le placement de l'aiguille ou du cathéter. Avec les techniques continues il faut observer une même période avant que le cathéter soit retiré.
De plus, le traitement avec innohep ne peut pas reprendre avant au moins 4-6 heures après la rachianesthésie ou le retrait du cathéter. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des signes et des symptômes de dommages neurologiques.

Hémorragie
La prudence est recommandée lorsque innohep est administré à des patients présentant un risque hémorragique accru. Voir la rubrique 4.3 pour les patients avec un risque d'hémorragie grave. La combinaison avec d'autres médicaments qui affectent la fonction plaquettaire ou le système de coagulation doit être évitée ou soigneusement surveillée (voir rubrique 4.5).

Injections intramusculaires
innohep ne doit pas être administré par voie intramusculaire en raison du risque d'hématome. En raison du risque d'hématome, des injections intramusculaires simultanées devraient aussi être évitées.

Thrombocytopénie induite par l'héparine
Le nombre de plaquettes doit être mesuré avant le début du traitement et à intervalles réguliers par la suite, en raison du risque de thrombocytopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II). Le traitement avec innohep doit être interrompu chez les patients qui développent une thrombocytopénie induite par l'héparine avec médiation immunitaire (type II) (voir rubriques 4.3 et 4.8). Les taux de thrombocytes normalisent habituellement dans les 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Hyperkaliémie
Les produits à base d'héparine peuvent diminuer la production d'aldostérone par les glandes surrénales, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie. Les facteurs de risque sont le diabète sucré, l'insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique existante, une augmentation des concentrations plasmatiques de potassium avant le traitement, un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique et l'utilisation prolongée d'innohep. Chez les patients à risque, la concentration plasmatique de potassium doit être mesurée avant le début du traitement par innohep et régulièrement par la suite. L'hyperkaliémie liée à l'héparine est généralement réversible à l'arrêt du traitement, bien qu'une approche différente doit être considérée lorsque l'utilisation d'innohep peut sauver la vie (p. ex. réduire l'apport en potassium, cesser les médicaments qui affectent les niveaux de potassium).

Valves cardiaques artificielles
Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez les patients ayant une valve cardiaque artificielle à des doses anticoagulantes complètes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. L'utilisation d'innohep n'est pas recommandée dans cette population.

Troubles de la fonction rénale
L'utilisation chez les patients ayant un niveau de clairance de la créatinine <30 ml/minute n'est pas recommandée, car la posologie dans cette population n'a pas été établie. Les données disponibles ne démontrent aucune accumulation chez les patients avec des niveaux de clairance de la créatinine jusqu'à 20 ml/minute. Lorsque cela est nécessaire chez ces patients, une administration d'innohep peut être utilisée avec précaution avec une surveillance anti-Xa, si le bénéfice est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.2). Bien que la surveillance anti-Xa reste un mauvais prédicteur du risque d'hémorragie, ceci est la mesure la plus appropriée des effets pharmacodynamiques de innohep.

Personnes âgées
Les personnes âgées sont plus susceptibles d'avoir une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 4.4 Troubles de la fonction rénale), il faut donc être prudent lors de la prescription d'innohep à des personnes âgées.

Interchangeabilité
Les héparines de bas poids moléculaire ne doivent pas être utilisées de manière interchangeable en raison des différences dans la pharmacocinétique et les activités biologiques. Le passage à une héparine de bas poids moléculaire alternative, en particulier lors de l'utilisation prolongée, doit être exercé avec une prudence particulière et les instructions de dosage spécifiques pour chaque produit spécifique doivent être suivies.

Avertissements concernant les excipients
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».
Les formulations multidose d'innohep en flacons contiennent 10 mg/ml du produit conservateur alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les bébés et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

L'effet anticoagulant d'innohep peut être renforcé par d'autres médicaments qui ont un effet sur le système de coagulation, notamment les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (p. ex. acide acétylsalicylique et autres AINS), les thrombolytiques, les antagonistes de la vitamine-K, la protéine C activée, les inhibiteurs directs du facteur Xa et IIa. Ces combinaisons doivent être évitées ou doivent être contrôlées avec soin (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Chez la femme enceinte, un traitement anticoagulant exige l'intervention d'un spécialiste.

Les résultats d'études chez les animaux n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 2.200 issues de grossesse) indique que la tinzaparine ne provoque pas de malformations ou ne possède pas de toxicité fœtale/néonatale. La tinzaparine ne traverse pas la barrière placentaire. innohep peut être utilisé durant tous les trimestres de la grossesse, si cliniquement nécessaire.

Anesthésie péridurale
En raison du risque d'hématome spinal, les doses de traitement d'innohep (175 U.I./kg) sont contre-indiquées chez les patients recevant une anesthésie neuraxiale. Par conséquent, une anesthésie péridurale chez les femmes enceintes doit toujours être retardée d'au moins 24 heures après l'administration de la dernière dose de traitement d'innohep. Les doses prophylactiques peuvent être utilisées s'il existe au moins une période de 12 heures entre la dernière administration d'innohep et le placement de l'aiguille ou du cathéter.

Patientes enceintes porteuses de valves cardiaques artificielles
Des cas d'échec thérapeutique ont été rapportés chez des femmes enceintes porteuses de valves cardiaques artificielles traitées avec des doses anticoagulantes complètes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. innohep n'est pas recommandé pour utilisation dans cette population.

Excipients
Les flacons d'innohep contiennent de l'alcool benzylique. Comme ce conservateur traverse la barrière placentaire, des formulations d'innohep sans alcool benzylique (seringues préremplies) doivent être utilisées pendant la grossesse.

Allaitement
Les études chez l'animal ont montré que l'excrétion d'innohep dans le lait maternel est minime.

On ne sait pas si la tinzaparine est excrétée dans le lait maternel humain. Bien que l'absorption par voie orale des héparines de bas poids moléculaire est peu probable, un risque pour le nouveau-né/le nourrisson ne peut être exclu.
Chez les patients à risque, l'incidence des affections thromboemboliques veineuses est assez élevée au cours des 6 premières semaines après l'accouchement.
Une décision doit être prise s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par innohep ou renoncer au traitement par innohep, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Il n'existe pas d'études cliniques avec innohep concernant la fertilité.

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

innohep n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des hémorragies, une anémie suite à une hémorragie et des réactions au site d'injection.

Une hémorragie peut impliquer n'importe quel organe et peut être de gravité variable. Des complications surviennent surtout si de fortes doses sont administrées. Bien que les hémorragies graves ne se produisent pas fréquemment, le décès ou une invalidité permanente ont été rapportés dans certains cas.

La thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II) se manifeste généralement dans les 5 à 14 jours après avoir reçu la première dose. En outre, une forme «à déclenchement rapide" a été décrite chez des patients qui ont été exposés à l'héparine auparavant. La thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (type II) peut être associée à des thromboses artérielles et veineuses. innohep doit être arrêté dans tous les cas de thrombopénie induite par l'héparine avec médiation immunologique (voir rubrique 4.4).

Dans de rares cas, innohep peut provoquer une hyperkaliémie en raison d'hypoaldostéronisme. Les patients à risque sont des patients diabétiques ou ayant des troubles de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Des réactions allergiques graves se produisent parfois. Il s'agit notamment de rares cas de nécrose de la peau, d'éruptions cutanées toxiques (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson), œdème de Quincke et anaphylaxie. Le traitement doit être arrêté immédiatement au moindre doute de telles réactions graves.

L'estimation de la fréquence des effets indésirables est basée sur une analyse groupée des données des essais cliniques et des rapports spontanés.

Les effets indésirables sont classés sur la base des systèmes d'organes MedDRA. Par système d'organes, les effets indésirables sont classés par

fréquence décroissante. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Très fréquent ≥1/10
Fréquent ≥1/100 et <1/10
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000
Très rare <1/10.000

Affections hématologiques et du système lympathique	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	Anémie (incluant diminution de l'hémoglobine)
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Thrombocytopénie (type I) (incluant diminution du nombre des plaquettes)
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Thrombocytopénie induite par l'héparine Thrombocytose
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Hypersensibilité
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Hyperkaliémie
Affections vasculaires	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	Saignement Hématome
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Contusion, ecchymose et purpura
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Augmentation des enzymes hépatiques (incluant élévation des transaminases, ALT, AST et GGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent ≥1/1.000 et <1/100	Dermatite (incluant dermatite allergique et bulleuse) Rash Prurit
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Eruptions cutanées toxiques (incluant syndrome de Stevens-Johnson) Nécrose de la peau Oedème de Quincke Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Ostéoporose (lors de traitement à long terme)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare ≥1/10.000 et <1/1.000	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent ≥1/100 et <1/10	Réactions au site d'injection (incluant hématome au site d'injection, saignement, douleur, prurit, nodule, érythème et extravasation)

Population pédiatrique
Des informations limitées provenant d'une étude et des données post-commercialisation indiquent que la série d'effets indésirables 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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Surdosage

L'hémorragie est la complication majeure d'un surdosage. En raison de la demi-vie relativement courte d'innohep (voir rubrique 5.2), des hémorragies mineures peuvent être traitées de façon conservatrice après l'arrêt du traitement avec innohep. Pour des hémorragies graves, l'administration de l'antidote sulfate de protamine peut être nécessaire. Les patients doivent être surveillés attentivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : tinzaparine
Code ATC : B01AB10

La tinzaparine sodique est une héparine de bas poids moléculaire d'origine porcine avec un rapport anti-Xa/anti-IIa compris entre 1,5 et 2,5. La tinzaparine sodique est produite par dépolymérisation enzymatique d'héparine non fractionnée classique. Comme l'héparine classique, la tinzaparine sodique agit comme anticoagulant en potentialisant l'inhibition par l'antithrombine III des facteurs de coagulation activés, principalement le facteur Xa.

L'activité biologique de la tinzaparine sodique est standardisée par rapport aux «normes internationales pour les héparines de bas poids moléculaire» et exprimées en unités internationales anti-Xa (U.I.).

L'activité anti-Xa de la tinzaparine sodique n'est pas inférieure à 70 ni supérieure à 120 U.I./mg. L'activité anti-IIa de la tinzaparine sodique est d'environ 55 U.I./mg. La valeur caractéristique de masse moléculaire moyenne en masse de tinzaparine sodique est d'environ 6.500. Le pourcentage massique de chaînes inférieures à 2.000 n'est pas supérieur à 10,0 pour cent. Le pourcentage massique de chaînes entre 2.000 et 8.000 varie entre 60,0 et 72,0 pour cent (typique 66%). Le pourcentage massique de chaînes supérieures à 8.000 varie entre 22,0 et 36,0 pour cent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue sur base de l'activité anti-Xa est d'environ 90% et l'activité maximale est atteinte après 4 à 6 heures. Le temps de demi-vie d'élimination est d'environ 3,7 heures. En raison de la longue demi-vie de l'effet pharmacologique d'innohep, une administration une fois par jour est suffisante.

La tinzaparine sodique est métabolisée de manière limitée par dépolymérisation hépatique et excrétée sous forme inchangée ou pratiquement inchangée via les reins.

L'activité pharmacocinétique d'innohep a été étudiée chez les femmes enceintes. Les données du monitoring pharmacocinétique de 55 femmes enceintes indiquent que les propriétés pharmacocinétiques pendant la grossesse ne diffèrent pas de celles observées chez les femmes qui ne sont pas enceintes. Une légère baisse, non significative sur le plan statistique des valeurs anti-Xa a néanmoins été observée en cours de grossesse. Une certaine surveillance des pics de taux d'anti-Xa 4 heures après l'administration de tinzaparine sodique est recommandée dans les premières semaines de traitement ainsi que plus tard dans la grossesse.

Après une injection IV en bolus de 2.500 U.I. anti-Xa, administrée à des patients dialysés, la demi-vie observée est d'environ 2,5 heures. Les propriétés pharmacocinétiques sont contrôlées par détermination d'activité anti-Xa. Il existe une liaison linéaire entre l'anti-Xa plasmatique et la dose administrée.

Population pédiatrique
Des données préliminaires sur l'utilisation de la tinzaparine suggèrent que les enfants plus jeunes, y compris les nouveau-nés et les nourrissons, clairent la tinzaparine plus rapidement et pourraient donc nécessiter des doses plus élevées que les enfants plus âgés. Toutefois, les données sont insuffisantes pour permettre des recommandations sur la posologie, voir rubrique 4.2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les héparines et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne sont généralement que légèrement toxiques, et cela s'applique également à la tinzaparine sodique. L'effet le plus important observé dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique, de toxicité pour la reproduction et de mutagénicité est l'hémorragie provoquée par les doses très élevées administrées.

Après administration intramusculaire de HBPM chez l'animal, on a observé un hématome nécrosant. Des effets d'ostéoporose ont été révélés dans une étude de 12 mois chez le rat. Les études chez l'animal chez le rat et le lapin n'ont pas montré de potentiel tératogène de HBPM à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg de poids corporel. On a constaté que les foetus exposés au prénatal à 10 mg/kg de poids corporel avaient des poids corporels inférieurs aux témoins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

innohep 2.500 U.I. anti Xa/0,25 ml, solution injectable
innohep 3.500 U.I. anti Xa/0,35 ml, solution injectable
innohep 4.500 U.I. anti Xa/0,45 ml, solution injectable
Acétate de sodium – hydroxyde de sodium – eau pour injections

innohep 20.000 U.I. anti Xa/2 ml, flacon
Alcool benzylique - acétate de sodium trihydraté - eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Seringues préremplies : 3 ans
Flacon non ouvert : 2 ans.
Après ouverture du flacon : 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie en verre avec un bouchon en caoutchouc de type chlorobutyle et un capuchon protecteur en caoutchouc synthétique de type polyisopropène styrène butadiène (sans latex) et tige de sécurité:
Boîte de
2 et 10 seringues préremplies de 0,25 ml
2 et 10 seringues préremplies de 0,35 ml
2 et 10 seringues préremplies de 0,45 ml

Flacon en verre avec bouchon en caoutchouc de type chlorobutyle:
Boîte de 10 flacons de 2 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LEO Pharma N.V./S.A.
Duwijckstraat 17
B-2500 Lier
Tél. : 03/740 78 68
e-mail: leo-pharma.be@leo-pharma.com

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

innohep 2.500 U.I. anti Xa/0,25 ml : BE184353
innohep 3.500 U.I. anti Xa/0,35 ml : BE184344
innohep 4.500 U.I. anti Xa/0,45 ml : BE184335
innohep 20.000 U.I. anti Xa/2 ml : BE160526

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

	Première autorisation	**Renouvellement**
innohep 2.500 U.I. anti Xa/0,25 ml	: 10 juin 1997	3 novembre 2003
innohep 3.500 U.I. anti Xa /0,35 ml	: 10 juin 1997	3 novembre 2003
innohep 4.500 U.I. anti Xa/0,45 ml	: 10 juin 1997	3 novembre 2003
innohep 20.000 U.I. anti Xa/2 ml	: 10 juin 1993	3 novembre 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : février 2017
Date d'approbation : 02-2017