1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

innohep 8.000 U.I. anti Xa/0,4 ml, solution injectable
innohep 10.000 U.I. anti Xa/0,5 ml, solution injectable
innohep 12.000 U.I. anti Xa/0,6 ml, solution injectable
innohep 14.000 U.I. anti Xa/0,7 ml, solution injectable
innohep 16.000 U.I. anti Xa/0,8 ml, solution injectable
innohep 18.000 U.I. anti Xa/0,9 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

innohep 8.000 U.I. anti Xa/0,4 ml : Tinzaparine sodique 8.000 U.I. anti Xa
innohep 10.000 U.I. anti Xa/0,5 ml : Tinzaparine sodique 10.000 U.I. anti Xa
innohep 12.000 U.I. anti Xa/0,6 ml : Tinzaparine sodique 12.000 U.I. anti Xa
innohep 14.000 U.I. anti Xa/0,7 ml : Tinzaparine sodique 14.000 U.I. anti Xa
innohep 16.000 U.I. anti Xa/0,8 ml : Tinzaparine sodique 16.000 U.I. anti Xa
innohep 18.000 U.I. anti Xa/0,9 ml : Tinzaparine sodique 18.000 U.I. anti Xa

Excipients à effet notoire :
Métabisulfite de sodium(1,83 mg/ml) et sodium (en total <23 mg/dose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, en seringue préremplie

Seringue de 1 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

Traitement des thromboses veineuses et des affections thrombo-emboliques, parmi lesquelles la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire chez les adultes.

Traitement prolongé de la thrombo-embolie veineuse et de la prévention des récidives chez les patients adultes atteints d'un cancer actif.

Pour certains patients présentant une embolie pulmonaire (par exemple ceux qui ont une grave instabilité hémodynamique) un traitement alternatif, comme la chirurgie ou la thrombolyse, peut être indiqué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des adultes
175 U.I. anti-Xa/kg de poids corporel par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant au moins 6 jours et jusqu'à ce qu'une anticoagulation orale appropriée soit établie.

Traitement prolongé des patients adultes atteints d'un cancer actif
175 U.I. anti-Xa/kg de poids corporel par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant une période de traitement recommandée de 6 mois. Le bénéfice de continuer le traitement anticoagulant au-delà de 6 mois doit être évalué.

Anesthésie neuraxiale
Les doses de traitement d'innohep (175 U.I./kg) sont contre-indiquées chez les patients qui reçoivent une anesthésie neuraxiale, voir rubrique 4.3. Si l'anesthésie neuraxiale est prévue, innohep doit être interrompu au moins 24 heures avant que la procédure soit effectuée. innohep ne doit pas être repris jusqu'à au moins 4-6 heures après l'utilisation de l'anesthésie rachidienne ou après que le cathéter a été retiré.

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

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, un traitement avec innohep peut être initié avec une surveillance anti-Xa, si le bénéfice est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.4: Troubles de la fonction rénale). Dans ce cas, la dose d'innohep doit être ajustée, le cas échéant, sur base de l'activité de l'anti-facteur Xa. Si le niveau anti-facteur Xa est inférieur ou supérieur au niveau souhaité, la dose d'innohep doit être respectivement augmentée ou diminuée, et la mesure anti-facteur Xa doit être répétée après 3-4 nouvelles doses. Cet ajustement de la dose doit être répété jusqu'à ce que le niveau anti-facteur Xa souhaité est atteint. A titre indicatif, les niveaux moyens entre 4 et 6 heures après l'administration chez des volontaires sains et des patients sans insuffisance rénale sévère ont été entre 0,5 et 1,5 U.I./anti-facteur Xa U.I./ml. Les déterminations de l'activité anti-facteur Xa ont été faites par un dosage chromogénique.

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.

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 jaunir pendant le stockage, mais il est toujours approprié.

L'administration se fait par injection sous-cutanée. Cela peut être fait dans la peau abdominale, la face antérieure de la cuisse, le bas du dos, le haut de la jambe ou du bras. Ne pas injecter dans la zone autour du nombril, près des cicatrices ou dans des blessures. Pour les injections abdominales, le patient doit être en position couchée, en alternant les injections entre le côté gauche et droit. La bulle d'air dans la seringue ne doit pas être enlevée. Pendant l'injection, la peau doit être tenue dans un pli.

Les doses sont administrées en incréments de 1.000 U.I. facilité par les graduations de 0,05 ml sur les seringues. La dose calculée, en fonction du poids corporel du patient, doit donc être arrondie vers le haut ou vers le bas selon le cas. Si nécessaire, tout volume excessif doit être expulsé, pour atteindre le dosage approprié avant l'injection SC.

Guide pour dosages appropriés pour différents poids corporels - 175 U.I./kg de poids corporel en sous-cutané une fois par jour			
	kg*	**Unités internationales (U.I.)**	**Volume d'injection (ml)**
20.000 U.I./ml en seringues avec graduations	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

*Pour les patients avec un poids corporel <32 kg ou >105 kg, le même calcul doit être fait comme ci-dessus pour déterminer le dosage/le volume approprié.

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, intra-rachidienne, intraoculaire, 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 doses de traitement d'innohep (175 U.I./kg) sont contre-indiquées chez les patients recevant une anesthésie neuraxiale. En cas d'une anesthésie neuraxiale prévue, le traitement par innohep doit être interrompu pendant au moins 24 heures avant que la procédure soit effectuée. 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.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.
Une surveillance régulière du nombre de plaquettes s'applique également à un traitement prolongé de thrombose associée au cancer, en particulier pendant le premier mois, étant donné que le cancer et ses traitements, comme la chimiothérapie, peuvent également provoquer une thrombocytopénie.

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 anti-coagulantes complètes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. L'utilisation d'innohep n'est pas recommandée pour 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, un traitement par innohep peut être utilisé 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 spécialité doivent être suivies.

Avertissements concernant les excipients
innohep 20.000 anti Xa U.I./ml contient du métabisulfite de sodium. Dans de rares cas, ceci peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves et des bronchospasmes. La prudence s'impose en cas d'utilisation des formulations d'innohep contenant du métabisulfite de sodium chez les patients asthmatiques.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

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 anticoagulatoires complètes d'innohep et d'autres héparines de bas poids moléculaire. innohep n'est pas recommandé pour utilisation dans cette population.

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 l'influence d'innohep sur 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. Per 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 lymphathique	
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 ³1/100 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)

Patients atteints d'un cancer à traitement prolongé
Dans une étude chez des patients atteints de cancer sous traitement étendu (6 mois) avec innohep, la fréquence globale des effets indésirables était comparable à celle observée chez les autres patients traités avec innohep. Les patients atteints de cancer ont généralement un risque accru d'hémorragie, ce qui est en outre influencé par l'âge avancé, les comorbidités, les interventions chirurgicales et les médicaments concomitants. Ainsi, comme prévu, l'incidence des événements hémorragiques était plus élevée que celle observée précédemment dans l'utilisation à court terme, et semblable aux taux observés lors d'utilisation prolongée des anticoagulants chez les patients atteints de cancer.

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

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. Tinzaparine sodique est produite par dépolymérisation enzymatique de l'héparine non fractionnée conventionnelle. Comme l'héparine classique, la tinzaparine sodique agit comme anticoagulant en potentialisant l'inhibition d'antithrombine III des facteurs de coagulation activés, essentiellement le facteur Xa.

L'activité biologique de la tinzaparine sodique est standardisée selon les «normes internationales pour les héparines de bas poids moléculaire" actuelles, et exprimé en unités internationales (U.I.) anti-Xa.

L'activité anti-Xa de la tinzaparine sodique est non inférieure à 70 et non 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 la masse moléculaire moyenne en masse de tinzaparine sodique est d'environ 6.500. Le pourcentage en masse de chaînes inférieures à 2.000 n'est pas plus de 10,0 pour cent. Le pourcentage en masse de chaînes entre 2.000 et 8.000 se situe entre 60,0 et 72,0 pour cent (typique 66%). Le pourcentage en masse 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, basée sur 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 terminal 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 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 des femmes enceintes. Les données du monitoring séquentiel pharmacocinétique de 55 femmes enceintes indiquent que les propriétés pharmacocinétiques 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 niveaux de pointe anti-Xa 4 heures après l'administration de tinzaparine sodique est recommandée pendant les premières semaines de traitement, ainsi que plus tard dans la grossesse.

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) sont généralement peu toxiques, et cela vaut également pour la tinzaparine sodique. L'effet le plus important observé dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et toxicité chronique, toxicité pour la reproduction et la mutagénicité est une hémorragie provoquée par les très hautes doses administrées.

Après administration intramusculaire de HBPM chez les animaux, des hématomes nécrosants ont été observés. Des effets ostéoporotiques ont été démontrés dans une étude de 12 mois chez le rat. Des études animales chez le rat et le lapin n'ont pas montré de potentiel tératogène des HBPM à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg de poids corporel. Les fœtus qui ont été exposés avant la naissance à 10 mg/kg de poids corporel se sont avérés avoir un poids corporel inférieur à celui des contrôles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métabisulfite de sodium (E223)
Hydroxyde de sodium
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

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 ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine.

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
10 et 30 seringues préremplies de 0,4 ml
10 et 30 seringues préremplies de 0,5 ml
10 et 30 seringues préremplies de 0,6 ml
10 et 30 seringues préremplies de 0,7 ml
10 et 30 seringues préremplies de 0,8 ml
10 et 30 seringues préremplies de 0,9 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 8.000 U.I. anti Xa/0,4 ml : BE473235
innohep 10.000 U.I. anti Xa/0,5 ml : BE184326
innohep 12.000 U.I. anti Xa/0,6 ml : BE473244
innohep 14.000 U.I. anti Xa/0,7 ml : BE184317
innohep 16.000 U.I. anti Xa/0,8 ml : BE473253
innohep 18.000 U.I. anti Xa/0,9 ml : BE184301

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

	Première autorisation	**Renouvellement**
innohep 8.000 U.I. anti Xa/0,4 ml	: 27 avril 2015	
innohep 10.000 U.I. anti Xa/0,5 ml	: 10 juin 1997	3 novembre 2003
innohep 12.000 U.I. anti Xa/0,6 ml	: 27 avril 2015	
innohep 14.000 U.I. anti Xa/0,7 ml	: 10 juin 1997	3 novembre 2003
innohep 16.000 U.I. anti Xa/0,8 ml	: 27 avril 2015	
innohep 18.000 U.I. anti Xa/0,9 ml	: 10 juin 1997	3 novembre 2003

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE/APPROBATION DU RCP

Date de la dernière mise à jour du RCP : octobre 2016
Date d'approbation du RCP: septembre 2016